THESIS

WÜRZBURG

1906

Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Oskar Bertold Meyer

aus Würzburg.

University
DEC
24
1907

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

München.

Druck von R. Oldenbourg.

1906.

3783
W95M
UNCLASSED
Dissertation

Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Oskar Bertold Meyer

aus Würzburg.

München.

Druck von R. Oldenbourg.

1906.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Prof. Dr. von Frey.

Über einige Eigenschaften der Gefäfsmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung.

(Von der medizinischen Fakultät zu Würzburg preisgekrönte Arbeit.)

Übersicht des Inhalts:

Im Kurventext gebrauchte Abkürzungen; Zeitschreibung für die Kurven S. 4.

Einleitung. Versuch einer neuen Methode. Gewinnung des Präparates. Beseitigung des Verkürzungszustandes desselben. S. 4—6.

Physikalische Eigenschaften des Gefäfsstreifens.

Eine Prüfung dieser ist gut ermöglicht, da spontane Zusammenziehungen fehlen. — Langsame Einstellung der Länge auf die Spannung. — Die zyklische Deformation ergibt, verglichen mit dem Skelettmuskel, einen gröfseren Arbeitsverlust. — Einfluſs der Temperatur auf die Einstellung. S. 6—8.

Physiologisches Verhalten.

I. Reizung durch plötzliche Erwärmung. S. 8.

II. Elektrische Reizung. Spannung und Reizstärke. Reizschwelle. Latenzzeit. Temperatur. Alter des Präparates: a) Verhalten des in der Kälte aufbewahrten, b) des bei Körpertemperatur gehaltenen Präparates. S. 9—13.

III. Chemische Einwirkungen. Adrenalin. Adrenalinreizung bei niederer und hoher Spannung. Unterschiede zwischen der elektrischen und Adrenalinreizung. Reizung tagelang in der Kälte bewahrter Präparate. Auch bei Körpertemperatur gehaltene Präparate sind mehrmals reizbar. S. 13—16. Wirksame Konzentrationen des Adrenalins. — Mit steigender Konzentration wächst die Verkürzungsgröfse. — Gleichmäfsigkeit der Resultate bei Adrenalinreizung. — Vergleich mit anderen, in sehr geringen Mengen wirksamen Stoffen. S. 16—19. — Auswaschbarkeit des Adrenalins. Zum Nachweis derselben zwei Versuchsanordnungen. S. 19—21. — Blutdruckerniedrigende Substanz. S. 22, 23 — Zerstörung des Adrenalins: Durch das Gewebe (Gefäfswand), die Zirkulation (Auswaschung) und den Sauerstoff. — Beteiligung eines dem Adrenalin konträr wirkenden Stoffes beim Abklingen der Adrenalinwirkung? — Alkaloidähnliche Wirkung des Adrenalins. S. 23—25. — Eine adrenalinähnliche Substanz im Blute. S. 26. — Verwandte Stoffe: Suprarenin, Soloid Hemisine, Suprarenaltabloids, Nebennierenpreſssaft. — Versuche mit Ergotin, Helleboreïn, Stypticin S. 26—29. — Adrenalinwirkung auf einige andere, den Gefäfsstreifen analog präparierte Organe: Froschmagen, Aalmagen, Kaninchenblase, Kalbsuterus. Wirkung auf Venenstreifen, auf die Lungengefäfse. — Versuche am lebenden Tier. S. 29—33.

Versuche mit anderen chemischen Substanzen: Wirkungen von Atropin, Curare, Cocain. — Leitungswasser; Kaliumchlorid, Bariumchlorid. S. 33—36.

Angriffspunkt des Adrenalins.

Kurzer geschichtlicher Überblick. — Antagonismus des Atropins (Curare, Cocain). — Angabe von Beweisen für die Nervenendwirkung des Adrenalins. S. 37—41.

Untersuchung und Besprechung einiger für die Methode interessierenden Fragen.

Verhalten der Präparate in Ringerlösung von verschiedenem Chlornatriumgehalt. S. 41. — Versuche über die Frage der Sauerstoffzufuhr. Im ganzen erweist sie sich als vorteilhaft. S. 41—44. — Bemerkung über die sog. »Totenstarre« der glatten Muskeln und über den »Tonus«. Beseitigung desselben durch Dehnung ist für diese Versuche am zweckmäfsigsten. — Zusammenfassung der wichtigsten Resultate. S. 44—47. — Literatur. S. 48.

Im Kurventext gebrauchte Abkürzungen: *p. m.* = post mortem (Tötung des Tieres). *Z* = Zwillingspräparat (Parallelpräparat; vgl. Text S. 6). *Sp* = Spannung. *Ö* = Öffnungsschlag bei 0 mm Rollenabstand. *A* = Adrenalin. — Über die Zeitmafse (Zeitschreibung) der Kurven s. Fig. 5, S. 9, und Anmerkung daselbst.

Einleitung.

Angeregt durch die von der medizinischen Fakultät Würzburg für das Jahr 1904/05 gestellte Preisaufgabe, habe ich mich in letzterer Zeit mit Untersuchungen an glatten Muskelpräparaten, vorwiegend der Gefäfsmuskulatur und speziell der Adrenalinwirkung befafst. Durch eine von Herrn Professor v. Frey mir vorgeschlagene Methode konnte man hoffen, dem vielbearbeiteten Gebiete der Adrenalinfrage einige neue Seiten abzugewinnen. Auf die ausgedehnte Literatur über die Nebennieren und das Adrenalin einzugehen, darf ich mir wohl versagen, weil hierüber eine Anzahl umfassender Arbeiten erschienen sind.[1])

Nach einer Reihe von Vorversuchen gestaltete sich die in der grofsen Mehrzahl der Versuche geübte Methode folgendermafsen.

Als Präparate dienten aus Rindersubklavien bzw. -Karotiden ausgeschnittene Ringe. Bei der Nähe des Schlachthauses konnten die Gefäfse, wenn nötig, lebenswarm zur Untersuchung gebracht werden. Die Ringe wurden aufgeschnitten und der also entstandene Gefäfsstreifen an beiden Enden ligiert. Das eine Ende wurde an einem Platinhaken befestigt. Dieser durchbohrte einen Kautschukpfropfen, der den Boden des gläsernen Versuchszylinders bildete. Das obere Ende des Präparates wurde durch einen Faden mit einem zweiarmigen Hebel verbunden.

---

1) Ich nenne: Goldschmitt, Materialien zu einer Monographie über Nebennieren, Inaug.-Diss., Halle 1904; Boruttau in Nagels Handbuch der Physiol. des Menschen, Bd. 2, 1. Hälfte, S. 18—36; Möller, Kritisch-experimentelle Beiträge zur Wirkung des Nebennierenextraktes (Adrenalin), Therapeut. Monatshefte 1905, 11 u. 12; 1906, 1 u. 2.

Wo nicht anders bemerkt, schrieb dieser mit sechsfacher Vergrößerung. Der Abstand zwischen den beiden Ligaturen betrug fast immer 8,5 mm, die Breite des Gefäßstreifens 8 mm. Die Gefäßstreifen wogen durchschnittlich 0,24 g.

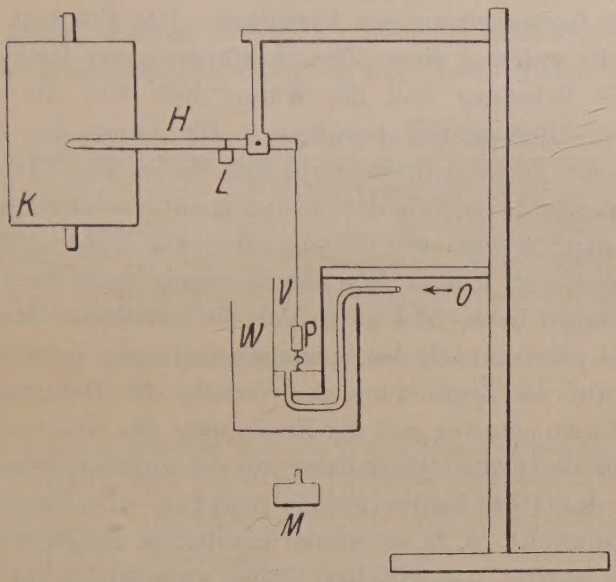


Fig. 1. Schema der Versuchsanordnung.
K = Kymographion, H = Zweiarmiger Hebel, L = Laufgewicht, W = Wasserbad, V = Versuchszylinder, P = Präparat, O = Sauerstoffzuleitung, M = Mignonbrenner.

In den Versuchszylinder wurden 15—20 ccm Ringerlösung gegeben, welche bei der Mehrzahl der Versuche auf Körpertemperatur vorgewärmt war. Für die Gleichmäßigkeit der Temperatur bzw. die Durchmischung chemischer Reizflüssigkeiten sorgte ein Rührer in Form eines auf und ab zu bewegenden Glasringes. Durch ein den Boden durchbohrendes Glasröhrchen konnte Sauerstoff aus einem Gasometer zugeführt werden. Ein untergeschobenes Wasserbad erhielt die Temperatur auf Konstanz.

Für Reizungsversuche ist es, wie die Vorversuche ergaben, wichtig, die Dauerkontraktion der frisch dem Tier entnommenen Gefäße zu beseitigen. Nach Mac William rührt diese von mehreren Ursachen, dem mechanischen Reiz bei der Entnahme,

der Einwirkung des Luftsauerstoffs und der Abkühlung her, was, wie vorläufig erwähnt sei, durch meine Versuche Bestätigung fand.

Zur Beseitigung der Dauerkontraktion oder des »Tonus« wurde eine besondere Methode eingeführt, nämlich eine »Dehnung« des Präparates durch hohe Belastung mit 86,5 g während 15 Minuten vor Ingangsetzung des Versuches. Das Präparat befindet sich bereits während dieser Zeit in körperwarmer Ringerlösung. Durch die Belastung und die Wärme liefs sich die störende Dauerkontraktion schnell beseitigen. Die Länge des Streifens (zwischen den Ligaturen) vermehrte sich bis zu 22—23 mm. Die Retraktion nach Änderung der Spannung auf eine niedrigere, z. B. der viel angewendeten von 6,2 und 8,0 g, war nicht beträchtlich, sie betrug bis zu 1 mm. War die Spannung nach der Dehnung selbst ziemlich hoch, 51,4 g, so war die Retraktion = 0, d. h. der Hebel schrieb nach der Spannungsänderung merklich horizontal. Auf die Begründung der Vorteile der Dehnung werde ich im Zusammenhang mit der Erwähnung der Totenstarre und des Tonus der glatten Muskulatur kurz einzugehen haben.

Die meisten Experimente wurden als Parallelversuche gemacht, d. h. es wurde unmittelbar neben dem einen Ring ein zweiter von gleicher Gröfse entnommen, und unter genau gleichen Bedingungen präpariert. Das zweite Versuchsgläschen befand sich im nämlichen Wasserbad mit dem ersten, der zweite Schreibhebel schrieb an derselben Trommel. Mit diesem Zwillingspräparat konnte einerseits eine grofse Reihe paralleler Kontrollversuche, anderseits eine Reihe vergleichender Versuche angestellt werden.

Physikalische Eigenschaften des Streifens.

Für die Prüfung derselben, sowie auch für die Reizungen erwies es sich als sehr günstig, dafs die Gefäfsstreifen nicht wie andere glatte Muskelpräparate, z. B. Froschmagen (Schulz), Samenleiter (Nagel) etc. automatische Kontraktionen zeigen.

Der Streifen stellt sich hinsichtlich seiner Länge sehr langsam auf die gegebene Spannung ein, bei höherer Spannung wesentlich rascher — bei 85,4 g Spannung in durchschnittlich

32 Minuten — als bei niederer, wo die endgültige Einstellung des Hebels mehrere Stunden erfordert.

Die zyklische Deformation gibt dementsprechend einen grofsen Arbeitsverlust im Gefäfsstreifen, verglichen mit dem Verhalten des Skelettmuskels unter gleichen Bedingungen.

Die beiden Kurven in Fig. 2 und 3 verdanke ich der Güte des Herrn Privatdozenten Dr. G. Sommer, dem ich auch an dieser

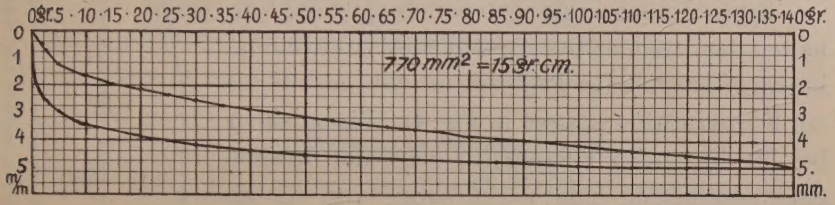


Fig. 2. Zyklische Deformationskurve eines Subclaviapräparates.

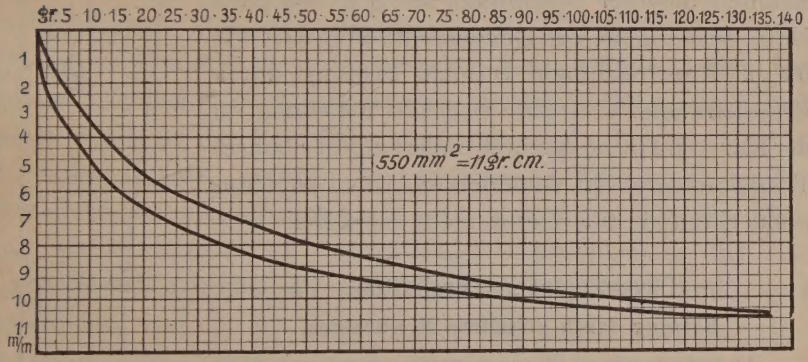


Fig. 3. Zyklische Deformationskurve. Semimembranosus-Semitendinosus vom Frosch. (Ficksches Doppelmuskelpräparat.)

Stelle bestens danke. Die »verwüstete« Arbeit beträgt bei dem glatten Muskelpräparat (Fig. 2) 15 g/cm, bei dem quergestreiften 11 g/cm (Fig. 3), welche Differenz noch erheblich gröfser erscheint, wenn man die Längen und die Massen der Präparate vergleicht. Die Länge des quergestreiften Doppelmuskels betrug 7,7 cm, die des Subclaviastreifens 0,85 cm, das Gewicht der Froschmuskelsubstanz 3,45 g, das Gewicht des Subclaviastreifens 0,225 g.

Einfluſs der Temperatur auf die Länge des Streifens.

Bei geringer Spannung, 3,5 g, zieht sich der (vorher nicht gedehnte) Streifen in Ringerlösung von niederer Temperatur langsam zusammen, in körperwarmer Ringerlösung dehnt er sich langsam aus, und zwar zunächst annähernd proportional der Zeit; z. B. bei + 7 bis + 2° verkürzte er sich pro Stunde um 0,25 mm.

Eigentümlich, sozusagen paradox, ist das Verhalten des Streifens bei allmählicher Anwärmung, beginnend bei einer Temperatur von ca. 10° bis zur Körperwärme (Kurve in Fig. 4). Bis zu einer bei 30° liegenden Temperatur zeigt der Streifen ganz regelmäſsig eine Verkürzung, von da ab eine erst raschere, dann allmähliche Verlängerung. Dieser Vorgang findet sich sowohl bei ziemlich niederer Spannung, wie 8 g, als auch ohne wesentliche Verschiedenheit bei hoher, wie 50 g. Am frischtoten Streifen (Tötung durch Brunnenwasser s. S. 35) wird die Erhebung in der Kurve nicht beobachtet, innerhalb der obigen Temperaturgrenzen verändert sich die Länge des toten Streifens überhaupt nicht merklich.

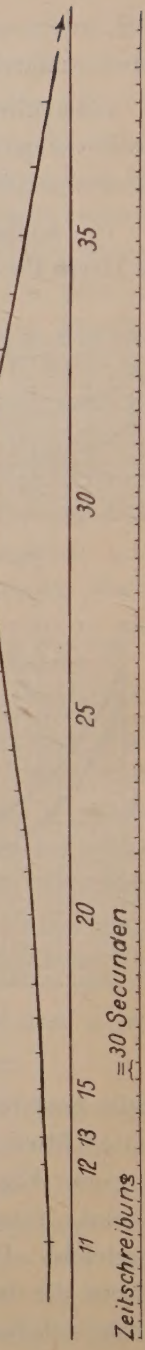


Fig. 4. Subclavia 1 h p. m. Nicht gedehnt. 8 g Sp. Die Zahlen bedeuten Celsiusgrade.

Physiologisches Verhalten.

Reizung durch plötzliche Erwärmung.

Durch raschen Temperaturwechsel von Kalt zu Warm kann ein deutlicher Wärmereiz gesetzt werden. Wird nämlich die im Versuchszylinder befindliche kühle Ringerlösung entleert und sofort erwärmte zugegossen, so tritt nicht unmittelbar die zu erwartende Verlängerung, sondern zunächst eine Verkürzung ein (Fig. 5), die als Reiz aufgefaſst werden muſs, weil bei der Abkühlung des Streifens kein entsprechender Vorgang — vorübergehende Verlängerung des

Streifens — zu beobachten ist. Vielmehr ergibt sich bei raschem Temperaturwechsel von Warm zu Kalt gleichfalls eine Zusammenziehung des Präparates, von der es aber noch nicht sicher bewiesen ist, ob sie einen physiologischen (Kältereiz) oder physikalischen Vorgang darstellt.

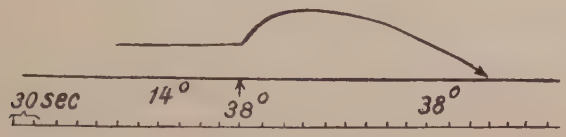


Fig. 5. Subclavia 1 h p. m. 50 g Sp. Vorherige Dehnung mit 85 g bei 14°. Wärmereiz.[1])

Elektrische Reizung.

Zur Reizung dienten ausschliefslich Öffnungsschläge eines Induktoriums, in dessen primären Kreis je nach Bedarf ein oder mehrere Akkumulatoren aufgenommen waren. Die Ringerlösung wurde kurz vor der Reizung entfernt, nachher, um Austrocknung zu verhindern, alsbald wieder zugegeben. Versuche, durch die Flüssigkeit hindurch zu reizen, ergaben keine befriedigenden Resultate. Zunächst sind sehr starke primäre Ströme nötig und selbst dann ist der Reizeffekt, auch bei engem Lumen (10 mm) des Glaszylinders, gering. Bei entleerter Flüssigkeit ist der Reizeffekt auf Kontrollpräparate sehr gleichartig (Fig. 6), offenbar, weil die nicht zu vermeidende Ungleichheit in der Anlegung der Elektroden an das Präparat im letzteren Falle ohne Belang ist.

Bei niederer Spannung, z. B. 5,5 g, verläuft die Zuckung nicht unwesentlich verschieden von der bei hoher Spannung. Der absteigende Ast der Kurve ist dann auf Stunden ausgedehnt. (Fig. 7.)

Eine sozusagen normale, vollständige Zuckungskurve eines frischen Präparates bei hoher Spannung zeigt Fig. 8. Aus-

1) Die Trommel dreht sich, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, mit gleicher Geschwindigkeit bei allen Versuchen. Es gilt also für die folgenden Kurven die nämliche Zeitschreibung wie in Fig. 5.

nahmsweise kommt auch bei hoher Spannung am frischen Präparat ein gedehnterer Kurvenverlauf zur Beobachtung. Bei

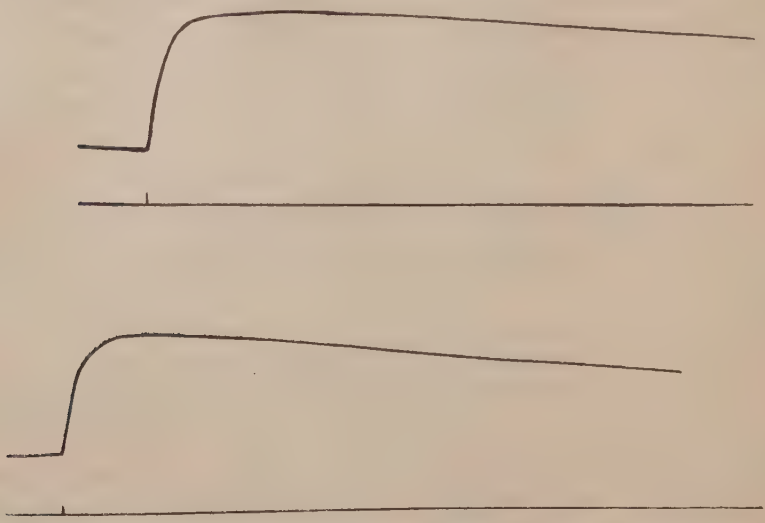


Fig. 6. Subclavia. Zwillingspräparate $2^1/_2$ h p. m. 51,4 g Sp. Öffnungsschlag 0 mm R.-A.

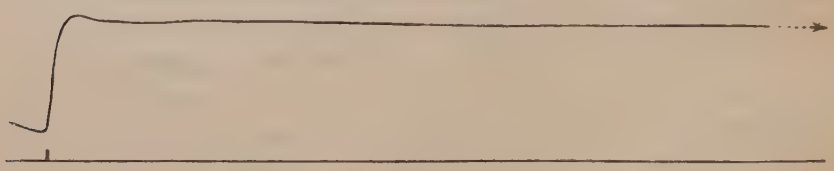


Fig. 7. Subclavia $5^1/_2$ h p. m. 5,5 g Sp. Öffnungsschlag 0 mm R.-A.

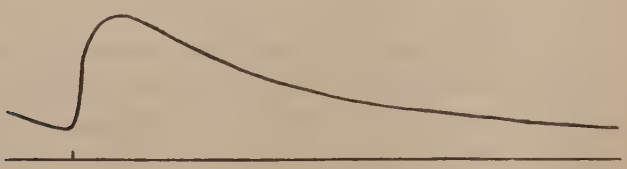


Fig. 8. Subclavia 8 h p. m. 51,4 g Sp. Öffnungsschlag 0 mm R.-A. 1 Minute = 2 mm. Zuckungsdauer 40 Min.

älteren, absterbenden Präparaten ist der Verlauf bei jeder Belastung ein gedehnter.

Es ist schon aus den Versuchen von Schulz bekannt, und ich habe mich in eigenen Versuchen überzeugt, dafs eine der-

artige Abhängigkeit der Zuckungsdauer von der Spannung beim Froschmagenstreifen nicht ausgesprochen ist.

Die Spannung von ca. 50 g dürfte annähernd äquivalent derjenigen sein, mit welcher das Gefäfsstückchen im lebenden Tier beansprucht wird. Denkt man sich den Arterienring von 8 mm Breite, 5 mm lichter Weite und 1 mm Wandstärke halbiert von einem durch die Achse gelegten Schnitt, so wirkt ein Blutdruck von 200 mm Hg oder 2,72 g/mm² auf jede Hälfte mit einer Kraft von 40 mm² $\times$ 2,72 g/mm² = 108,8 g. Auf jede der beiden Schnittflächen entfallen somit 54,4 g Spannung.

Reizschwelle.

Die Reizschwelle wurde für einen einmaligen Öffnungsschlag (1 Tauchelement, Schlitteninduktorium) bei 5—7 cm, bei einem besonders empfindlichen Präparat bei 9 cm Rollenabstand gefunden. Mehrmalige rasch hintereinander folgende Öffnungsschläge bei 9 cm Rollenabstand bewirken eine sehr deutliche Summation. Um maximale Erfolge zu erzielen, müssen sehr viel stärkere Ströme benutzt werden.

Latenzeit.

In Fig. 9 ist die Marke für den Offnungsschlag durch einen Froschsartorius aufgezeichnet. Die Latenzzeit des Froschmuskels konnte bei der gegebenen Trommelgeschwindigkeit vernachlässigt werden.

Die Latenzzeit wurde in sieben Versuchen 30—80mal gröfser gefunden als beim Skelettmuskel. Diese Verschiedenheit der Latenzzeiten unter sich rührt daher, dafs auf genaue Gleichheit der Temperatur, welche ja die Latenzzeit erheblich beeinflufst, nicht geachtet wurde. Die Temperaturdifferenzen betrugen bis zu 3°. Es kam mir hier nur auf ungefähre Werte zum Vergleich mit der Skelettmuskulatur an.

Einflufs der Temperatur auf die Form der Zuckungskurve.

Derselbe ist leicht aus den abgebildeten Kurven (Fig. 10) zu lesen. Zwischen den einzelnen Reizungen wurde das Präparat wieder bis zur Ausgangslänge der ersten Reizung gedehnt und

gleichzeitig die Einstellung auf Temperaturkonstanz abgewartet. Die jeweilige Pause zwischen den Versuchen betrug 15 Minuten.

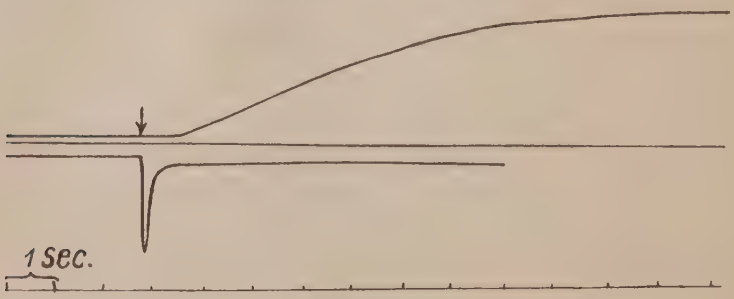


Fig. 9. Obere Kurve: Subcl. 3 h p. m. 40 g Sp. Öffnungsschlag 0 mm R.-A. Untere Kurve: Froschsartoriuszuckung als Marke für den Öffnungsschlag. 36 fache Hebelvergrößerung. Latenzzeit = 0,39 Sek.

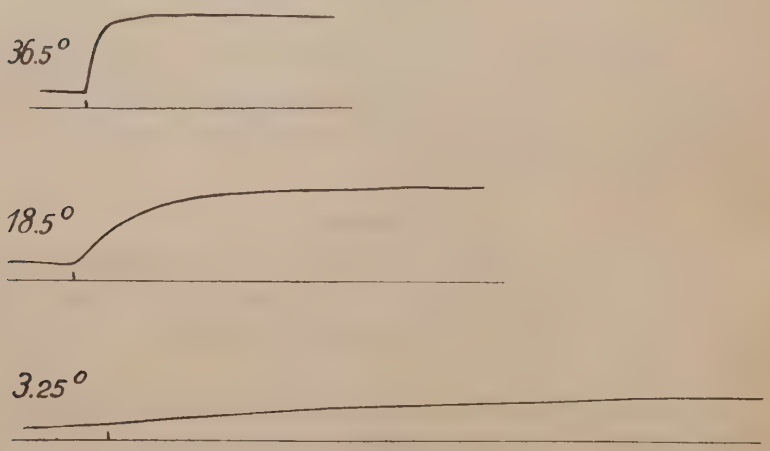


Fig. 10. Subcl. 13 h p. m. 3 Öffnungsschläge an demselben Präparat bei verschiedener Temperatur.

Einfluſs des Alters des Präparates.

Bewahrt man Gefäſsstückchen in Ringerlösung und niederer Temperatur (Eisschrank, unmittelbar neben den Eisblöcken : 2—3°) und reizt man dann ausgeschnittene, nach obigen Angaben (Körperwärme, Dehnung) behandelte Gefäſsstreifen, so zeigt sich, daſs diese bis zu 13 Tagen reizbar bleiben. Innerhalb der ersten 6 Tage ist im allgemeinen die Zuckungshöhe nicht wesentlich vermindert, von da an nimmt sie ab und ist am 13. Tage auch

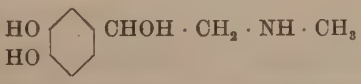
für starke Ströme nur noch minimal. Bei einem Präparat jedoch war sie selbst am 10. Tage noch nicht sehr vermindert. Gerade bei den Konservierungsversuchen zeigt sich eine beträchtliche Verschiedenheit in der Erhaltung der Erregbarkeit der einzelnen Präparate, was vielleicht mit dem Alter der Tiere oder anderen unbekannten Umständen zusammenhängt.

Bezüglich der Aufbewahrung ist noch hinzuzufügen, dafs die Ringerlösung mit den Präparaten täglich kräftig durchgeschüttelt wurde. Der Glasstopfen wurde zwischen dem Umschütteln geöffnet, um den Sauerstoff zu erneuern.

Ein Gefäfsstreifen, dauernd bei Körpertemperatur gehalten, stirbt natürlich sehr viel rascher ab. Immerhin lassen sich während der ersten 4 Stunden 3—4 der langdauernden elektrischen Zuckungskurven wie in Fig. 8 von den gleichen Streifen aufschreiben, ohne dafs die Höhe und der Verlauf der Kurven wesentliche Verschiedenheiten aufweisen. Die elektrische Erregbarkeit bleibt, wenn auch mit beträchtlicher Verminderung des Reizeffektes, durchschnittlich bis 12 Stunden erhalten.

Chemische Einwirkungen.

Unter ihnen interessierte vor allem, entsprechend der Fragestellung, die Wirkung des Adrenalins, jener als wirksames Prinzip der Nebennieren im Jahre 1901 von Takamine isolierten Substanz. Nach den Untersuchungen von v. Fürth und Pauly u. a. ist die Konstitution nahezu völlig klargelegt. Faust (»Die tierischen Gifte«, Braunschweig 1906) hält mit Beziehung auf die Untersuchungen von Takamine, v. Fürth, Pauly die folgende für die wahrscheinlichste:



Wenn es mit der angegebenen Methode gelingen sollte, die vorauszusetzende Kontraktion der Gefäfsstreifen zu beobachten, wie es sich auch als möglich erwies, so waren auf diese Weise nicht zu unterschätzende Vorteile gegeben, vor allem: unmittelbare Beobachtung der Vorgänge und genau bekannte Konzen-

tration, Vorteile die bei den Untersuchungen am lebenden Tiere nicht erreicht werden können. Die Befürchtung, dafs die Präparate aufserhalb des Tieres bald absterben würden, ist nach

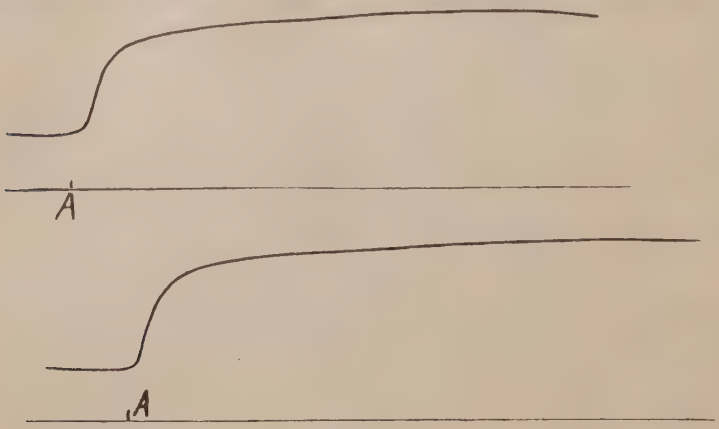


Fig. 11. Carotis 24 h p. m. 6,2 g Sp. Z. *A* = Adrenalin 1 : 50 000.

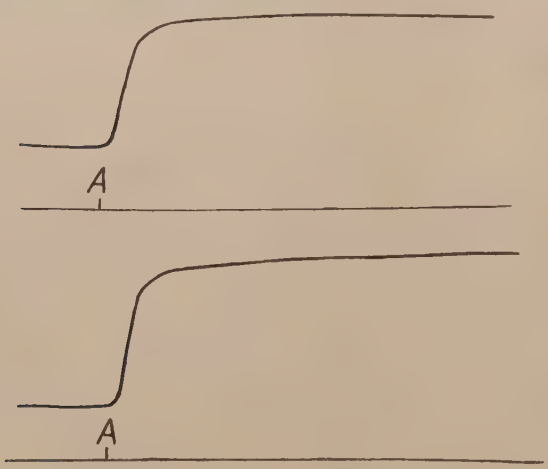


Fig. 12. Subcl. 3 h p. m. 6,2 g Sp. *A* = Adrenalin 1 : 50 000. Z.

den elektrischen Reizversuchen, sowie nach den noch zu erwähnenden chemischen nicht berechtigt, da erstere ja eine unerwartete Überlebensfähigkeit des Präparates ergaben.

Die Figuren 11 und 12 zeigen eine Adrenalinreizung bei niederer Spannung, wobei die Reizlösung im Gläschen belassen

wird. Die untere Kurve ist jeweils durch das Parallelpräparat geschrieben. Der Anstieg der Kurve beginnt innerhalb weniger Sekunden nach der Zugabe des Adrenalins und dem Rühren. Eine genaue Bestimmung der Latenzzeit läfst sich natürlich nicht geben. Die Reizung der Parallelpräparate hat hinsichtlich der Gleichheit des Reizeffektes einen sehr befriedigenden Erfolg.

Fig. 13. Subcl. 2 h p. m. 51,4 g Sp. *A* = Adrenalin 10^{-5}. 1 Minute = 2 mm.

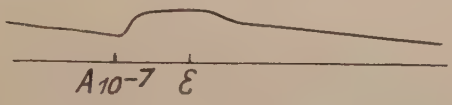


Fig. 14. Subcl. 1½ h p. m. 40 g Sp. *A* = Adrenalin 10^{-7}. *E* = Entleerung der Adrenalinringerlösung und Zugabe frischer vorgewärmter Ringerlösung.

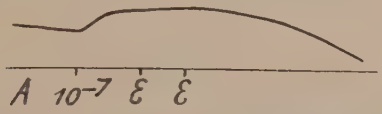


Fig. 15. Subcl. 1½ h p. m. Dieselben Versuchsbedingungen wie in Fig. 14.

Die Kurve bleibt bei dieser Versuchsanordnung für Stunden auf ihrer Höhe. Auch bei Durchspülung frischer Ringerlösung durch den Versuchszylinder bleibt die Kontraktion sehr lange bestehen, worauf ich bei den Auswaschversuchen zurückkomme.

Die Kontraktionsdauer zeigt sich abhängig von der Spannung. Sie ist bei hoher Spannung viel kürzer, vorausgesetzt, dafs die Reizlösung abgelassen und durch adrenalinfreie Ringerlösung, eventuell in mehrfacher Wiederholung, ersetzt wird. (Fig. 13.)

Speziell bei niederen Adrenalinkonzentrationen kehrt die Kurve rasch wieder zur Abszisse zurück. Man kann also mit dieser Anordnung den Vorgang im lebenden Tier, wo der Blutdruck bekanntlich schnell wieder absinkt, nachahmen. (Fig. 14, 15.)

Ein wesentlicher Unterschied zwischen elektrischer und Adrenalinreizung zeigt sich darin, dafs

I. bei niederer Temperatur das Präparat durch Adrenalin nicht erregt wird. S. Fig. 16. Der wirksame Temperaturbereich für Adrenalinreizung beginnt bei etwa 25°.

II. Der Anstieg der Adrenalinkurve dauert im allgemeinen länger.

III. Das aufbewahrte Präparat verliert die Empfindlichkeit für Adrenalin früher als die für elektrische Reizung. Sie ist für

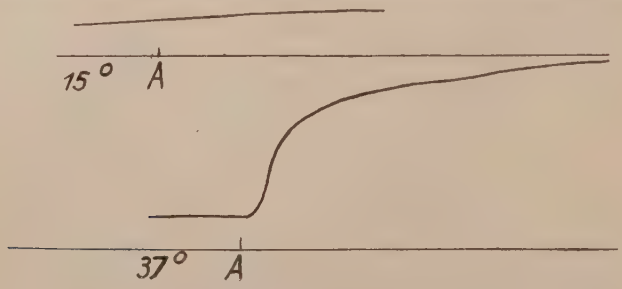


Fig. 16. Subcl. 10 h p. m. Zwillings- (Parallel-) Präparate. 6,2 g Sp. *A* = Adrenalin (0,3 mg) = 1 : 50 000. Oberes Präparat in Ringerlösung von 15°, unteres in Ringerlösung von 37°.

ersteres unter Umständen erloschen, für letztere am gleichen Präparate noch recht deutlich. S. Kurven in Fig. 17a und vergleiche S. 39 und Fig. 50.

Das dauernd in Wärme gehaltene Präparat läfst sich analog dem für elektrische Reizungen S. 13 angegebenen Verhalten mehrmals nacheinander durch Adrenalin reizen. Werden hohe Adrenalinkonzentrationen angewendet, so ist eine Entfernung bzw. Auswaschung der Reizlösung nötig, um mehrere Reize an demselben Präparat setzen zu können (vgl. S. 20, 21). Wiederum erlischt hierbei die Erregbarkeit für Adrenalin früher als für elektrische Reize.

Wirksame Konzentrationen des Adrenalins.

Die Schwellenkonzentration für Adrenalin wurde mit dieser Methode bei einer Verdünnung von 10^{-9} oder von 0,000015 mg auf 15 ccm Ringerlösung bzw. 0,00006 mg auf 1 g Gefäfs gefunden.

Bei einer so wirksamen Substanz schienen zur Schwellenwertbestimmung besondere Mafsregeln und Kontrollvorrichtungen geboten. Für die Stammlösung und für jede weitere Verdünnung wurden eigene Pipetten und sorgfältig gereinigte Reagenz-

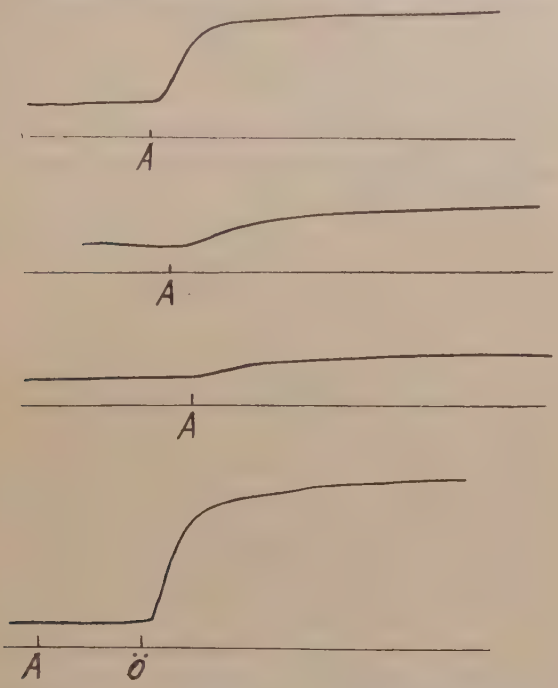


Fig. 17a. Kontraktionen von 4 Streifen aus einer Carotis, am 3., 6., 7. und 10. Tage p. m. A = Adrenalin (0,3 mg) 1 : 50 000. Ö = Öffnungsschlag.

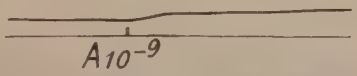


Fig. 17b. Subcl. 1¼ h p. m. 6,2 g Sp. *A* = Adrenalin 0,000015 mg auf 15 ccm Ringerlösung = 1 : 1000 Millionen.

gläser verwendet. Die zu der Ringerlösung im Versuchsgläschen hinzuzugebende Adrenalinringerlösung von 2 ccm wurde auf Körpertemperatur vorgewärmt; entsprechende Kontrollversuche durch Zugabe von 2 ccm reiner Ringerlösung und Bewegung der Rührer wurden gemacht.

Nicht alle Präparate sind für Adrenalinkonzentrationen unter 1 : 100 Millionen empfindlich, aber doch ein grofser Teil. Mit

steigender Konzentration wächst die Verkürzungsgröfse (Fig. 18). Als Konzentration mit maximalem Reizerfolg ist Adrenalin in der Verdünnung 1 : 50000 zu betrachten. Bei einzelnen Präparaten war sie 1 : 100000.

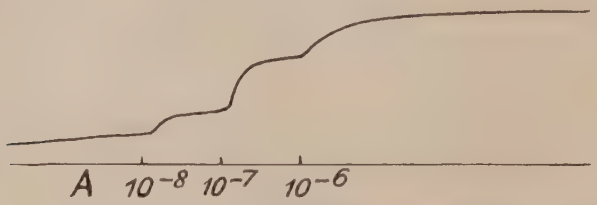


Fig. 18. Subcl. 2½ h p. m. 6,2 g Sp. Adrenalin in steigenden Konzentrationen.

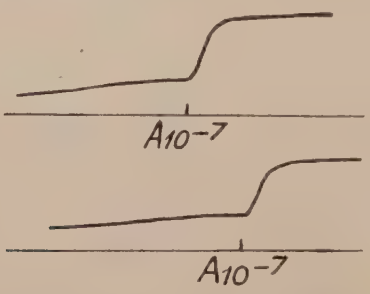


Fig. 19. Subcl. 27 h p. m. 6,2 g Sp. Adrenalin 10^{-7}. Z.

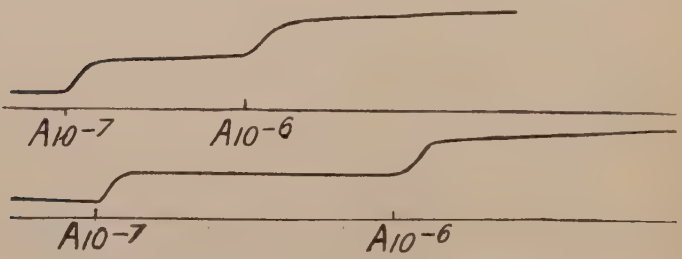


Fig. 20. Subcl. 6 h p. m. 6,2 g Sp. A = Adrenalin. Z.

Betont sei die Gleichheit der Resultate, die die Methode zu gewissen quantitativen und vergleichenden Untersuchungen geeignet macht. Zu solchen wurden stets Zwillingspräparate verwendet. Kurven von maximaler Adrenalinreizung an Zwillingspräparaten sind S. 14 abgebildet. Die Fig. 19—21 sind Reproduktionen von Reizungen mit niederen Konzentrationen.

Bei derartigen Versuchen, von denen eine gröfsere Reihe mit demselben Resultat bezüglich der Kontraktionshöhen ausgeführt wurde, ist natürlich die nötige Vertrautheit mit der Methode und möglichst gleichartige Präparation der beiden Streifen Voraussetzung. — Von Methoden, die eine physiologische Wertbestimmung gestatten und zu systematisch quantitativen Untersuchungen verwendet sind, fand ich, genau genommen, trotz der umfänglichen Literatur, nur[1]) die der Läwenschen Versuche, auf die ich zum Vergleich hinweisen möchte.

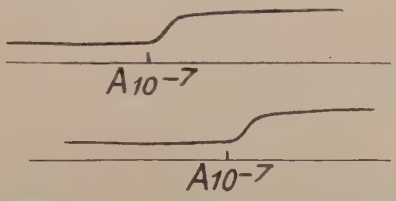


Fig. 21. Subcl. 2 h p. m. 6,2 g Sp. *A* = Adrenalin 1 : 10^7. Z.

Läwen fand sein Präparat — es handelte sich um Durchströmungsversuche durch einen Teil des Gefäfsgebietes überlebender Frösche — noch deutlich für eine Adrenalindosis von 0,0002 mg in der Verdünnung von 1 : 50 Millionen empfindlich.

Es ist wohl von Interesse, einige ebenfalls in sehr geringen Mengen wirkende Stoffe zum Vergleich heranzuziehen: Das Kupfer in destilliertem Wasser wirkt nach Nägeli in Verdünnung von 1 : 77 Millionen tötlich auf Spirogyren. Nach Pfeffer werden gewisse Anilinfarben noch nachweisbar in der Verdünnung von 1 : 100 Millionen von Pflanzenzellen aufgenommen.

Die Auswaschbarkeit des Adrenalins

läfst sich mit der angewendeten Methode gleichfalls nachweisen. In Fig. 22a wird bei dem oberen Präparat nach der Reizung mit Adrenalin die Reizlösung entfernt und andauernd frische Ringerlösung, im ganzen 1300 ccm, durch den Versuchszylinder gespült.

1) Vorliegende Arbeit wurde im wesentlichen vom August 1904 bis Februar 1905 ausgeführt. In einer späteren Arbeit hat Ehrmann (Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 53 S. 1 u. 2) gleichfalls eine physiologische Wertbestimmung angestrebt. Er benutzt die erweiternde Wirkung des Adrenalins auf die Pupille.

Die Kurve sinkt deutlich, wenn auch gering (niedere Spannung) wieder zur Abszisse ab, während das Kontrollpräparat nach der Kontraktion eine zur Abszisse annähernd parallele Linie schreibt. Das obere Präparat ist dann im Gegensatz zum

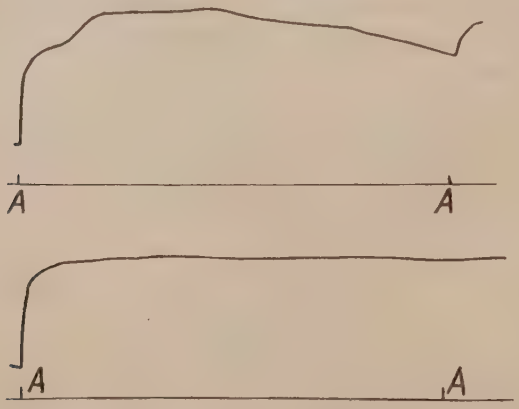


Fig. 22a. Subcl. 10 h p. m. Z. 6,2 g Sp. *A* = Adrenalin (0,3 mg =) 1 : 50000. Beim Präparat der oberen Kurve Durchspülung von 1300 ccm Ringerlösung durch den Versuchszylinder.[1]) 1 Minute = 1 mm.

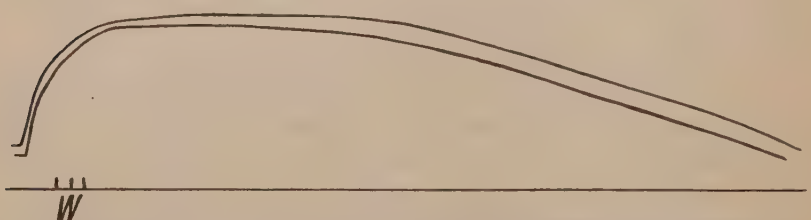


Fig. 22b. Subcl. $1^1/_2$ h p. m. 51,4 g Sp. Zwei einander unmittelbar folgende Reizungen des gleichen Streifens mit Adrenalin 10^{-5}. W = dreimaliger Wechsel der Ringerlösung. 1 Minute = 2 mm.

Kontrollpräparat wieder durch Adrenalin reizbar. Diese zweite Kontraktion ist gering, weil der Streifen noch stark verkürzt war. Würde das Präparat auf die Ausgangslänge zurückgekehrt sein, so wäre die zweite Kontraktion mit der ersten nahezu identisch, wie andere Versuche bei hoher Spannung, vgl. Kurve in Fig. 22b, zeigten. Bei letzteren erwies sich ein

1) Die kleine Erhebung in der oberen Kurve nach der Adrenalinkontraktion ist durch einen anfänglichen, nicht vermeidbaren Temperaturunterschied der Durchspülungsflüssigkeit bedingt.

3—5 maliger Wechsel der Ringerlösung (jedesmal 30 ccm in Pausen von 2—3 Minuten) genügend, um die Kurve zu relativ baldigem Absinken zu bringen. Für die Auswaschung des Adrenalins ist auf solche Weise ein Beweis gegeben, da ja bei Belassung der Reizlösung im Gläschen die Kurve auch bei hoher Spannung lange Zeit, $2^1/_2$—3 Stunden, braucht, um zur Abszisse zurückzukehren. Immerhin läfst sich einwenden, dafs das Abklingen der Adrenalinwirkung bei diesen wenigstens 45 bis 50 Minuten dauernden Versuchen zum Teil auf einer Zerstörung des Adrenalins (s. u.) beruht.

Dieselbe Frage habe ich daher noch in einer anderen Weise zu beantworten gesucht. Ein Gefäfsstreifen wurde für 8 Minuten in erwärmter Ringerlösung mit Adrenalin 1 : 10000 gebracht, dann herausgenommen, mit Watte abgetrocknet und Ringerlösung abgespült, sodann zwischen Filtrierpapierlagen abgetrocknet. Hierauf wurde er in 20 ccm Ringerlösung getaucht und in dieser 5 Minuten unter mehrfachem Umschütteln belassen. Die letztere Lösung, einem zweiten Präparate zugegeben, bewirkt eine typische Adrenalinreizung. Fig. 23.

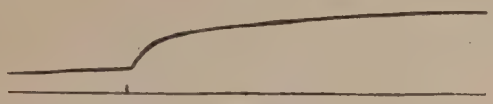


Fig. 23. Subcl. 3 h p. m. 14,2 g Sp. Reizung mit »ausgewaschenem« Adrenalin.

Die Adrenalinmenge, die auf diese Weise in die Lösung übergeht, mufs gering sein, da die Kontraktionshöhe nicht bedeutend ist (etwa entsprechend einer Reizung mit Adrenalin 1 : 20 Mill.). Man mufs sich fragen, ob wenig Adrenalin gebunden oder nur wenig auswaschbar ist. Es sind beide Alternativen möglich. Der folgende Versuch beweist aber, dafs es sich um die Aufnahme geringer Mengen von Adrenalin handelt. Wenn man mit einer Reizlösung zwei Zwillingspräparate hintereinander reizt, so fällt die Kontraktion bei dem zweiten nur wenig geringer aus, so dafs von der ohnehin sehr geringen Menge von Adrenalin,

die zur Reizung verwendet wurde, nicht viel gebunden worden sein kann. Fig. 24, 25.

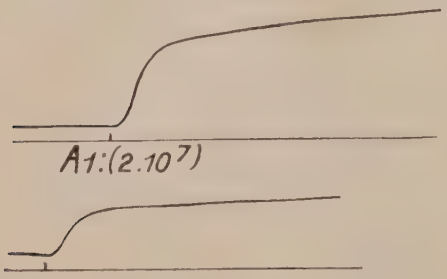


Fig. 24. Subcl. 1½ h p. m. 14,2 g Sp. Z. Reizung erst des oberen, dann des unteren Präparates mit einer Adrenalinlösung.

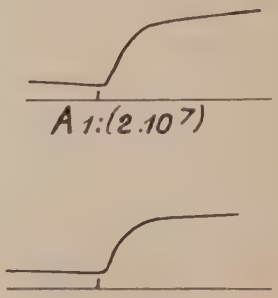


Fig. 25. Subcl. 2 h p. m. 14,2 g Sp. Z. Reizung wie in Fig. 24.

Blutdruckerniedrigende Substanz.

Abel (zitiert nach Goldschmitt) und Gürber haben eine solche aus der Nebenniere gewonnen. Auch ich machte eine Beobachtung, die auf das Vorhandensein einer blutdruckerniedrigenden Substanz gedeutet werden kann. Ich habe anfangs eine Anzahl Versuche mit Suprarenaltabloids von Burroughs Wellcome, London, angestellt. Diese Tabletten enthalten die gesamte Nebennierensubstanz. Ein wässeriges Extrakt aus drei bis vier zerriebenen Tabletten auf 10 ccm Ringerlösung, bei Zimmertemperatur 1—3 Stunden extrahiert, wirkt, auf einen Froschmagenstreifen aufgeträufelt, im Sinne einer tonischen Dauererregung oder auch einer kürzeren Kontraktion (Fig. 26, 27), indes sonst das gekochte Tablettenextrakt, bzw. Adrenalin, auf die Darm- und Magenperistaltik inhibierend bzw. darm erschlaffend wirkt, wie aus der Literatur bekannt ist und nachher noch zu erwähnen sein wird. Von dieser ersten Beobachtung ausgehend, versuchte ich, ob diese umgekehrte, am Magen gefundene Wirkung auch am Gefäfs dem Adrenalin entgegengesetzt wirkt, was in der Tat der Fall ist.

Dafs eine nur schwach ausgesprochene Erschlaffung am Gefäfsstreifen bzw. Kontraktion am Darm eintritt, ist weiter nicht befremdlich, da ja beide Substanzen, die blutdruckerhöhende und

die blutdruckerniedrigende, in dem Extrakt vorhanden sind. Über die blutdruckerhöhende (darmlähmende) Wirkung des gekochten Extraktes s. S. 28.

Versuche mit dem nach Angaben Gürbers hergestellten blutdruckerniedrigenden Extrakt aus Nebennierensubstanz brachten

Fig. 26. Froschmagenstreifen. Das Aufhören der spontanen Kontraktionen ist abgewartet. Bei *T* Aufträufeln von Tablettenextrakt (s. Text). 1 Minute = 2 mm.

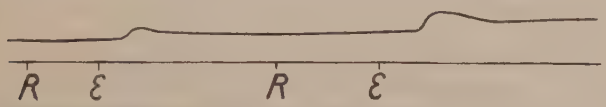


Fig. 27. Froschmagenstreifen. Vorherige Ausschaltung der spontanen Kontraktion durch Suprarenin 1 : 50000. *E* = Aufträufeln 1 ccm Tablettenextrakt. *R* = Aufträufeln von Ringerlösung zur Kontrolle.

an dem Gefäfsstreifen keine Erschlaffung oder Lähmung zuwege. Der in dem Extrakt befindliche Streifen bleibt für Adrenalinreizung gut empfindlich.[1]) In den Blutdruckkurven von L. Metzger kommt die blutdruckerniedrigende Wirkung des nach Gürbers Angaben gewonnenen Extraktes jedoch sehr deutlich zum Ausdruck (zentrale Wirkung?).

Zerstörung des Adrenalins.

In den Blutdruckversuchen am lebenden Tier geht bei intravenöser Einspritzung die Adrenalinwirkung sehr rasch vorüber und ist nach einer Viertelstunde abgeklungen. Bei subkutaner Injektion bleibt sie bis zu mehreren Stunden bestehen. Wie wird das Adrenalin zerstört?

Wenn diese Frage zumeist nur für den lebenden Organismus gestellt worden ist, so liefsen sich doch auch an überlebenden Präparaten (vgl. die Läwenschen Versuche an überlebenden Fröschen) Erfahrungen über den fraglichen Punkt sammeln.

1) In einem der diesbezüglichen Versuche mit ungekochtem Tablettenextrakt ($7^1/_2$ Tabletten auf 16 ccm Ringer, 4 h bei 15° extrahiert) wurde der Versuchszylinder erst mit diesem Extrakt beschickt. Eine dann versuchte Reizung mit Adrenalin 1 : 50000 blieb unbeantwortet.

Sicher ist die Gefäfswand imstande Adrenalin zu zerstören, wie ein sinnenfälliger Beweis dartut. 0,15—0,3 mg Adrenalin in 15 ccm Ringerlösung, also $1—2 \cdot 10^{-5}$, geben im Reagenzglase nach 3—5stündigem Stehen in Zimmertemperatur, rascher bei Körpertemperatur als Zeichen beginnender Zerstörung durch die Oxydation die bekannte, charakteristische Färbung des »Oxyadrenalin«. Zunächst entsteht eine schöne eosinähnliche Rosafärbung. Diese kann gewissermafsen als Indikator benutzt werden. Denn eine solche Adrenalinringerlösung gibt in dem mit einem Präparat beschickten Versuchszylinder keinen Farbenumschlag. Das Fehlen der Farbenänderung kann nicht allein auf Speicherung des Adrenalins bezogen werden, weil die vorhandene Adrenalinmenge zu grofs ist. (Vgl. hierzu S. 21 und Fig. 23—25.) Es wird also mindestens ein grofser Teil des Adrenalins zerstört. Gibt man mehr Adrenalin, beispielsweise 1,5 mg in 15 ccm Ringer (10^{-4}), so tritt die Rosafärbung alsbald auf, d. h. diese Menge Adrenalin vermag das Präparat nicht mehr zu zerstören bzw. zu binden.

Ein Faktor für die Zerstörung des Adrenalins ist unzweifelhaft der Sauerstoff. Eine luftdicht verschlossene Lösung hält sich monatelang ohne Farbenänderung.

Die Auswaschbarkeit des Adrenalins ist, wie gezeigt, nachweisbar.

Die drei Faktoren, Zerstörung durch das Gewebe, durch den Sauerstoff und Ausspülung kommen im lebenden Organismus ebensogut in Betracht und werden auch für die Theorie von der Zerstörung des Adrenalins von den verschiedenen Autoren in Anspruch genommen. Nach Versuchen von Harry und Weifs, ferner von Ehrmann würden sie aber nicht hinreichen, das Adrenalin so schnell zu zerstören. Harry und Weifs verfuhren bei ihren Versuchen unter anderem so, dafs sie einer Katze Adrenalin injizierten, eine Blutdruckmessung vornahmen, und als die darin zum Ausdruck kommende Adrenalinwirkung abgeklungen war, von dem Blut des ersten Tieres einem zweiten injizierten. Hierbei zeigte sich eine deutliche verhältnismäfsig hohe Blutdrucksteigerung, welche die Verfasser als durch noch vorhandenes

Adrenalin bedingt auffassen. Sie vermuten, dafs eine »Ermüdung« oder »Gewöhnung« der Gefäfsmuskulatur an das Gift das rasche Abklingen der Adrenalinwirkung verursache. Gegen diese Vermutung spricht die an unserem Präparat gemachte Erfahrung, dafs die Adrenalinkontraktion auch bei hoher Belastung stunden lang anhält.

Da vorläufig die obigen Gründe, Oxydation etc., für die Erklärung der raschen Aufhebung der Adrenalinwirkung im lebenden Körper nicht auszureichen scheinen, so möchte ich für dieses Verhalten eine andere Hypothese aufstellen. Wie erwähnt, sprechen gewisse Untersuchungen, sowie eigene Versuche für einen Gegenstoff des Adrenalins. Gegenstoff, wie die blutdruckerniedrigende Substanz kurz bezeichnet sei, ist hier natürlich nicht im Sinn Ehrlichscher Theorien gemeint. Der Gegenstoff ist ja im Körper, in der Nebenniere bereits vorhanden und mag sehr wohl bei dem raschen Abklingen der Adrenalinwirkung eine Rolle spielen, gewissermafsen an die gefährdete Stelle von der Nebenniere oder vom Gewebe aus hinbeordert werden. Darnach müfste man im lebenden Körper zwischen der Inaktivierung und der Zerstörung des Adrenalins unterscheiden. An dieser Stelle ist es wohl zu erwähnen, dafs dem Adrenalin eine alkaloidähnliche Wirkung zugeschrieben wird. In der Tat, wenn man die Wirkungen eines genauer untersuchten Alkaloids (Straubs Versuche mit Veratrin am Aplysienherzen) vergleicht, zeigt sich, dafs für die beiden Gifte Auswaschbarkeit, Zerstörung durch die Zelltätigkeit und als wesentlich eine Elektion durch bestimmte Zellen (s. S. 39, 40), spezifische Affinität, wie z. B. auch beim Strychnin für das Rückenmark, nachweisbar sind.

Eine adrenalinähnliche Substanz im Blute.

Batelli behauptet, im Blutserum Adrenalin nachgewiesen zu haben. Durch ein im Original nachzusehendes Verfahren »konzentrierte« er das im Hundeblutserum enthaltene Adrenalin. Er injizierte das Präparat Hunden und bestimmte durch vergleichende Blutdruckversuche nach Adrenalininjektionen die Konzentration des Adrenalins im Blut $= 5 \cdot 10^{-8}$. Ehrmann

(s. Anmerkung, S. 19) fand im Blut, das der Vena cava inferior entnommen war, Adrenalin.

In eigenen Untersuchungen verfuhr ich folgendermafsen. Der Gefäfsstreifen wurde wie gewöhnlich vor dem Versuch in Ringerlösung gedehnt, der Versuch in Gang gesetzt, die Ringerlösung entfernt und vorgewärmtes defibriniertes Rinderblut oder Serum (30 Minuten zentrifugiert) in den Versuchszylinder gegeben. In einer Reihe von Versuchen zeigte sich jedesmal eine Kontraktion, die durchaus einer Adrenalinkontraktion ähnlich sieht. (Fig. 28—30.)

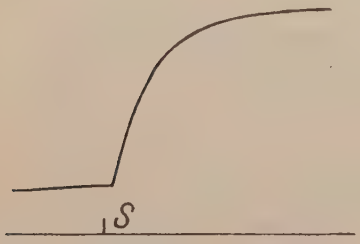


Fig. 28. Subcl. 3/4 h p. m. 14,2 g Sp. S = 20 ccm Blutserum (Rind).

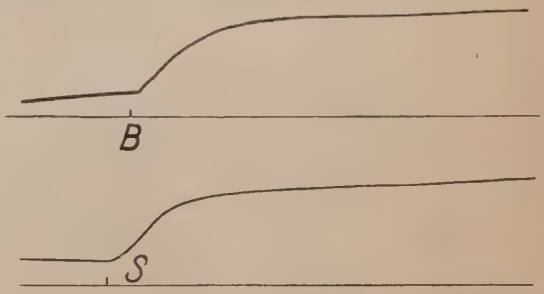


Fig. 29. Subcl. 3/4 h p. m. Z. 14,2 g Sp. B = defibriniertes Blut. S = Serum von demselben Blut.

In Fig. 30 dient das (Zwillings)-Präparat der unteren Kurve als eine Art Titre; es wird mit Adrenalin gereizt, das Präparat der oberen Kurve mit Serum.

Ferner wurde Rinderblutserum enteiweifst, wobei ungefähr eine dreifache Verdünnung stattfand. Es wirkt das Filtrat im Sinn einer Adrenalinreizung, wobei es nochmals 1 : 100 verdünnt wurde. (Fig. 31.)

Nach diesen Versuchen erscheint die Vermutung berechtigt, dafs in dem Adrenalin ein Regulativ der Weite des Gefäfssystems gegeben ist.

Dem Adrenalin verwandte Stoffe.

Suprarenin, das Nebennierenpräparat der Höchster Farbwerke, ist nach mehrfachen Behauptungen chemisch identisch mit Adrenalin. Die nachstehende Kurve zeigt, dafs sich dies physiologisch nachweisen läfst. (Fig. 32.)

Zwei weitere Versuche ergaben das gleiche Resultat.

»Soloid Hemisine« Tabletten von Burroughs Wellcome sollen gleichfalls das isolierte wirksame Prinzip der Nebennieren

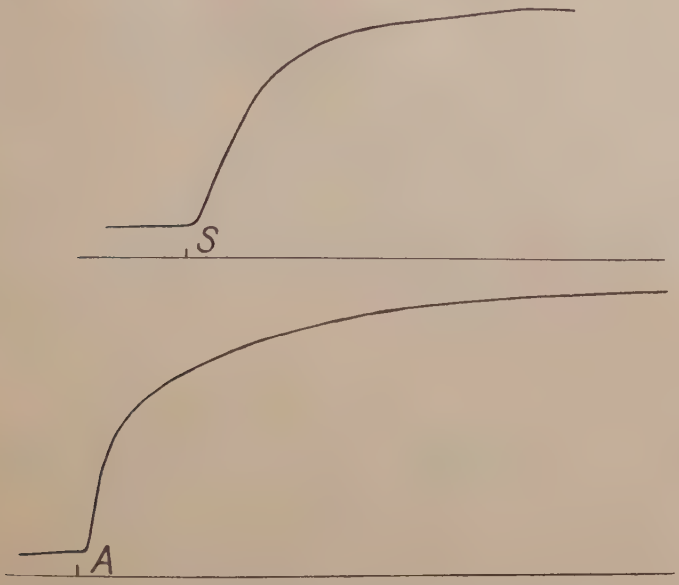


Fig. 30. Subcl. $8^1/_4$ h p. m. 14,2 g Sp. *S* = 20 ccm Rinderblutserum $10^1/_2$ h nach de Entnahme. *A* = Adrenalin 0,28 mg auf 20 ccm Ringerlösung. Z.

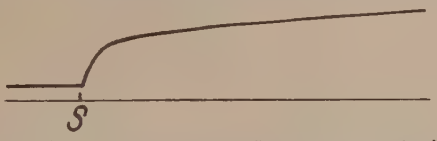


Fig. 31. Subcl. $3^1/_2$ h p. m. 14,2 g Sp. *S* = 20 ccm enteiweifstes Serum, 300 fach verdünnt.

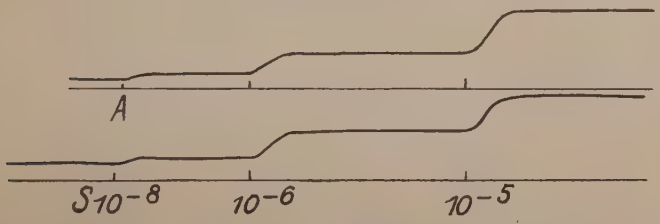


Fig. 32. Subcl. 60 h p. m. 6,2 g Sp. Z. *S* = Suprarenin und Adrenalin in gleichen steigenden Konzentrationen.

darstellen. Sie sind sehr leicht löslich. Neben dem Vorzug höchst kompendiöser Form haben sie den ausgezeichneter Wirksamkeit und Haltbarkeit. Der Versuch in Fig. 33 ist mit 6 Monate im Anbruch befindlichen Tabletten gemacht.

Von den Suprarenaltabloids der nämlichen Firma sollen, wie mir die Fabrik mitteilte, 1—3 Stück zu 3,5 ccm Kochsalzlösung gegeben und 10 Minuten aufgekocht werden. Das Filtrat wirkt, abgesehen von der etwas umständlichen Herstellung und

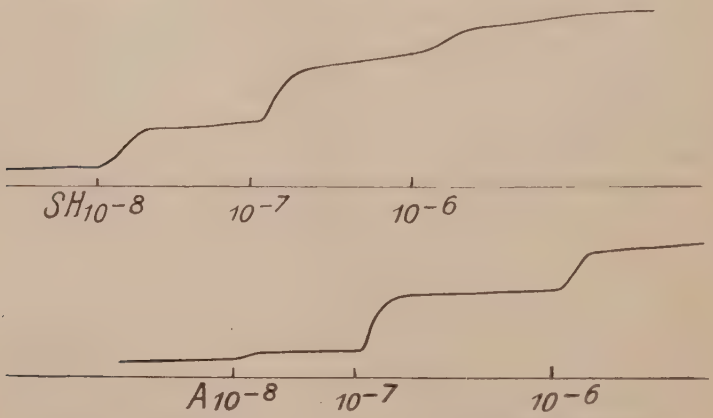


Fig. 33. Subcl. 32 h p. m. 6,2 g Sp. Z. *SH* = Soloid Hemisine.

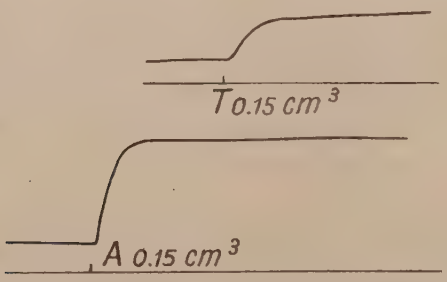


Fig. 34. Subcl. 58 h p. m. 6,2 g Sp. Z. *T* = 0,15 ccm gekocht. Tablettenextrakt (hergestellt aus 2 Tabl. auf 3,5 ccm). *A* = 0,15 ccm der Stammlösung = 0,15 mg Adrenalin.

der ungenauen Dosierung, nicht in dem Maſse kontrahierend wie die anderen Präparate. (Fig. 34.) Die Haltbarkeit dagegen ist eine sehr gute. Das kalt extrahierte, unverdünnte Extrakt hat, wenigstens wenn es nur 1—3 Stunden extrahiert wird, die oben charakterisierte Wirkung.

In den meisten Versuchen wurde Adrenalin verwendet, das vorzüglich haltbar ist. Die Rosafärbung tritt, auch wenn die Flasche täglich geöffnet und mit der Pipette von dem Inhalt genommen wurde, erst nach Wochen oder Monaten auf. Solange

die Verfärbung keine intensive ist, ist eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit kaum merklich.

Auf Veranlassung von Herrn Dr. Gürber machte ich Versuche mit Prefssaft[1]), der aus 10 zerkleinerten Nebennieren unter 600 Atmosphären Druck hergestellt wurde. Es liefsen sich etwa 15 ccm gewinnen. 0,02 ccm auf 20 ccm Ringer bewirken eine sehr kräftige Kontraktion des Gefäfsstreifens. (Vgl. Fig. 56.)

Im Anschlufs hieran berichte ich über einige Versuchsergebnisse mit Präparaten pflanzlicher Provenienz, die als blutdrucksteigernde oder hämostyptische Mittel bekannt sind. Für Digitalis haben schon Oliver und Schäfer festgestellt, dafs seine

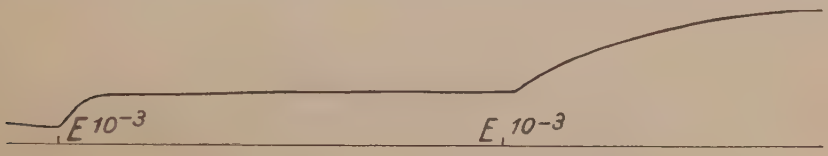


Fig. 35. Subcl. 8 h p. m. 6,2 g Sp. *E* = Ergotin.

Wirkung eine unvergleichlich geringer blutdrucksteigernde ist als die des Nebennierenextraktes. Nach eigenen Versuchen mit Ergotin, Helleboreïn und Stypticin kann ich diese Angabe bestätigen. In niederen Konzentrationen, unter 10^{-3}, wird eine deutliche Kontraktion am Gefäfsstreifen nicht gefunden. Am kräftigsten wirkt das Ergotin (Fig. 35). (Vgl. dagegen die Ergotinwirkung am Uterus im folgenden Abschnitt). Helleboreïn (Merck), das am besten die in Wasser leicht löslichen Gifte der Digitalisgruppe repräsentiert (Schmiedeberg), liefs gleichfalls in der Konzentration 10^{-3} eine Wirkung erkennen, jedoch in Form einer geringen und träg ansteigenden Kontraktion. Stypticin (Merck) bewirkt am Gefäfsstreifen keine Kontraktion.

Adrenalinwirkung auf andere Gefäfse und einige andere Organe.

Es war anzunehmen, dafs eine so aktive Substanz auch auf andere Organe Einwirkungen ausübe. In der Tat zeigte sich,

1) Bevor die Isolation des wirksamen Prinzips gelungen war, wurden wässerige oder Glyzerinauszüge bezw. Dekokte aus zerkleinerten Nebennieren, späterhin auch die oben erwähnten Tabloids angewendet.

— auch Oliver und Schäfer machten bereits Versuche in dieser Richtung — dafs die glatte Muskulatur im allgemeinen durch Adrenalin beeinflufst wird, und zwar im Sinne von Kontraktion oder Lähmung (Erschlaffung).

Meine diesbezüglichen Versuche haben zum Teil nur den Wert einer Orientierung, inwiefern sich die hier eingeschlagene Untersuchungsmethode auch auf andere Organe übertragen liefse. Die Untersuchung der Lungengefäfse beansprucht ein gröfseres Interesse. Die lähmende Wirkung auf die Magenmuskulatur — auf die ich bereits mehrmals hinwies — ist von Boruttau, Langley und anderen Autoren erwähnt. Boruttau

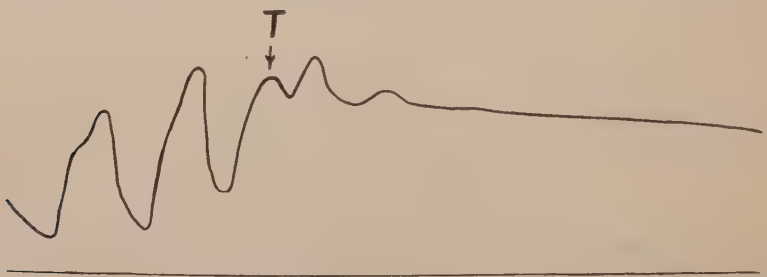


Fig. 36. Froschmagenband, 4 g Sp. *T* = gekochter Tablettenextrakt.

hat sie auch schon für den Froschmagen festgestellt. Sie scheint für den ganzen Magendarmtrakt zu gelten. Am Ösophagus der Schildkröte hat Botazzi nachgewiesen, dafs Adrenalin die spontanen Kontraktionen aufhebt, für den Kaninchendarm Magnus und andere. Die nachstehende Kurve ist von einem Froschmagenring geschrieben, der in der von Schulz angegebenen Weise präpariert und mit dem Schreibhebel verbunden ist. In Verdünnung von $1 : 10^6$ wurde ein sehr rasches Sistieren der rhythmischen Kontraktionen beobachtet. In der Verdünnung von $1 : 10^5$ und $2 : 10^5$ hörten dieselben für eine Stunde, zumeist sogar dauernd auf.

Nach diesen Beobachtungen an Reptilien- und Amphibienorganen scheint das Adrenalin eine weit verbreitete Wirksamkeit zu besitzen. Ich machte bisher nicht angestellte diesbezügliche Versuche an Fischmagen (Barsch und Aal). Bei

dem letzteren sind die Nebennieren anatomisch recht verschieden von denen der höheren Tiere gestaltet. Mark und Rindenschicht werden durch je ein eigenes Organ repräsentiert (Leydig zitiert nach Goldschmitt). Auch beim Aal, der im Gegensatz zu höheren Tieren die Nebennierenexstirpation monatelang überlebt, läfst sich die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die rhythmischen Kontraktionen eines Magenringes deutlich nachweisen.

An kleinen ausgeschnittenen Stückchen der Kaninchenblase, die analog den Gefäfsstreifen präpariert wurden, kon-

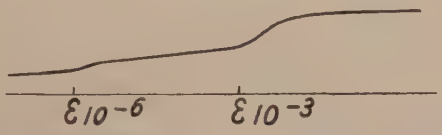


Fig. 37. Uterus, Kalb, 10 h p. m. 3 g Sp. *E* = Ergotin.

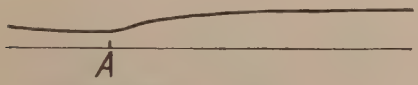


Fig. 38. Vena jugularis (Rind) 2 h p. m. 4,1 g Sp. *A* = 1 : 50 000.

statierte ich bei Zugabe von Adrenalin in der Verdünnung 10^{-7} und 10^{-6} eine schwache Kontraktion.

Am exzidierten überlebenden Kaninchenuterus in toto hat Kurdinowsky Versuche angestellt und gefunden, dafs Adrenalin Kontraktionen hervorruft, die intensiver zu sein pflegen als die durch Ergotinpräparate. Die Kurve in Fig. 37 stammt von einem ca. 3 cm langen und 1 cm breiten Stückchen aus dem Uterus eines Kalbes. Der Streifen wurde wie ein Gefäfspräparat im Versuchszylinder befestigt und mit einer Ergotinlösung gereizt. In einem Versuch, wo das Präparat mit Adrenalin und mit Ergotin gereizt wurde, zeigte sich die Adrenalinkontraktion in der Tat etwas stärker.

Auf Venenstreifen (Vena jugularis vom Ochsen) wirkt Adrenalin gleichfalls kontrahierend. In Fig. 38 ist die Kontraktion eines Längsstreifens aus der Vene aufgezeichnet; ein Stück aus einem aufgeschnittenen Ring kontrahierte sich merk-

würdigerweise nicht. (Vielleicht verlaufen die glatten Muskelfasern in diesem Präparat vorzugsweise in der Längsrichtung.)

Lungengefäfse.

An diesen soll die kontrahierende Wirkung des Adrenalins versagen. Speziell Brodie und Dixon stellten in ihren Durchströmungsversuchen an überlebenden Säugetieren fest, dafs der Druck im Lungenkreislauf durch Adrenalinlösungen nicht, dagegen in anderen Gefäfsgebieten deutlich erhöht wird. Sie schliefsen hieraus, dafs die Lungengefäfse eine Sonderstellung

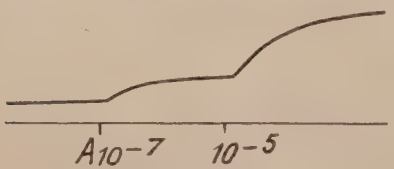


Fig. 39. Lungenarterie. 10 h p. m. 14,2 g Sp.

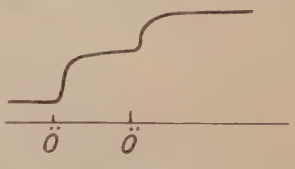


Fig. 40. Lungenarterie. 2 h p. m. 8 g Sp. Kontraktion auf Öffnungsschlag mit Supperposition einer zweiten.

einnehmen und nicht vasomotorisch innerviert sind. Daraus aber, dafs Bariumchlorid, das muskulär wirken soll, auch die Lungengefäfse kontrahiert, folgern sie, dafs Adrenalin nicht muskulär, sondern auf die Nervenendigungen wirkt.

Eine Besprechung der Literatur über die Wirkung des Adrenalins auf die Lungengefäfse findet sich in der eingangs erwähnten Arbeit von Möller. Die Ansichten der Autoren gehen gleich der von Brodie und Dixon dahin, dafs Adrenalin entweder gar nicht oder sehr schwach auf die Lungengefäfse wirke. Möller spricht sich nach eigenen Versuchen an Froschlungen gegen die Wirksamkeit des Adrenalins aus.

Mehrere Versuche an Lungengefäfsen nach der hier angegebenen Methode ergaben unzweifelhaft die Wirksamkeit des Adrenalins auch auf diese Präparate. Die Kontraktionen, Fig. 39, sind sehr deutlich, wenn auch schwächer als z. B. an Subclavien und Karotiden. Es erklärt sich dies daher, dafs die betreffenden Gefäfse, die zwar ein nicht viel geringeres Kaliber wie Carotiden hatten, eine schwächere Musku-

latur aufweisen. Dies sieht man leicht makroskopisch, ferner auch an der Höhe der Kontraktion auf Öffnungsschlag.

Einige Experimente führte ich am lebenden Tier aus.

Ätherisierten Kaninchen wurde die Bauchhöhle eröffnet und 5 ccm einer 1 : 10000 Adrenalinlösung in eine Darmschlinge injiziert. Die Peristaltik des betreffenden Darmabschnittes (Dickdarm) wurde auf mehrere Zentimeter weit aufgehoben, während sie in den anderen Darmpartien sehr lebhaft war.

Subkutane Injektionen in Kaninchenohren mit dem, wie oben näher angegeben, bei Zimmertemperatur gewonnenen Extrakt aus Nebennierentabletten wurden nicht mit einer Erblassung des Gewebes beantwortet, wie dies bei dem gekochten Extrakt der Fall ist. Es schien mir diese Injektion vielmehr eine Hyperämie hervorzurufen, welche aber schliefslich eine Folge der mechanischen Reize sein könnte.

Atropin.

Am körperwarmen Gefäfspräparat erfolgt auf Zugabe von Atropin eine Erschlaffung. Fig. 41.

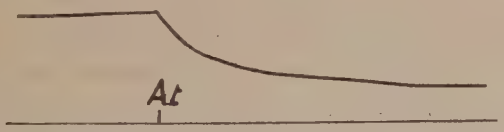


Fig. 41. Subcl. 2½ h p. m. 6,2 g Sp. *At* = Atropin 1 : 2000.

Bei niederer Temperatur, 12°, tritt diese Wirkung so gut wie nicht ein; ebenso nicht an älteren Präparaten, an denen Adrenalin nicht mehr kontrahierend wirkt.

Bei elektrischer Reizung eines mit Atropin (1 : 2000) 20 Minuten vergifteten, frischen Präparates fällt die Zuckung deutlich und konstant weniger kräftig aus als am unvergifteten Kontrollpräparat. Fig. 42. Dagegen ist die Zuckung des längere Zeit in körperwarmer Atropinringerlösung befindlichen Präparates annähernd gleich hoch der des unvergifteten Präparates. Fig. 43. [Der Anschauung, dafs Atropin als Nervinum wirkt (vgl. hierzu »Angriffspunkt des Adrenalins« S. 37 ff.), widerspricht an diesen Befunden nur die verminderte Zuckung des kurze Zeit der Wärme

ausgesetzten, frischvergifteten Präparates. Man könnte dies mit einer Reizung auf die dann noch intakten dilatatorischen Nervenapparate erklären, welche dem Kontraktion bewirkenden elektrischen Schlag entgegensteht.]

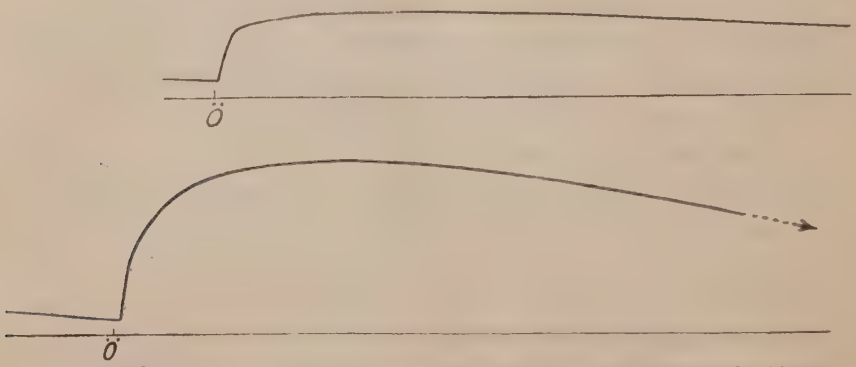


Fig. 42. Subcl. 1 h p. m. 51,4 g Sp. Z. Obere Kurve von einem Präparat, das bis zur Reizung durch den Öffnungsschlag in Atropinringer (1 : 2000) sich befindet.

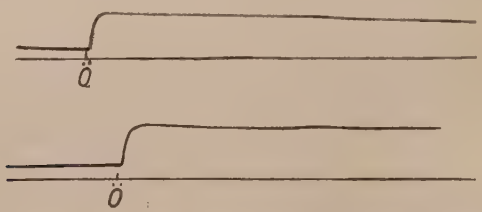


Fig. 43. Subcl. 8 h p. m. 51,4 g Sp. Obere Kurve von einem Präparat, das sich seit 5 h in körperwarmer Atropinringerlösung 1 : 1000 befindet. Untere von dem unvergifteten Zwillingspräparate.

In der Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ läfst sich noch eine erschlaffende Wirkung des Atropins konstatieren, bei 10^{-5} ist sie nicht mehr sicher bemerklich.

Die lähmende Wirkung auf die Froschmagenkontraktionen ist auch bei ziemlich hoher Konzentration nicht sicher zu erreichen.[1]) Schulz hat zu diesem Zweck eine sehr hoch konzentrierte Lösung, 1 : 100, angewendet, womit er die Präparate betupfte. Wenn ich zum Zweck elektrischer Reizung die rhythmischen Kontraktionen des Froschmagenringes

1) Mit dieser Erfahrung stimmen gleichfalls am Froschmagen vorgenommenen Versuche von Beck überein (Zentralbl. f. Physiol. Bd. XIX, 15).

beseitigen wollte, gebrauchte ich mit vollständigem dauernden Erfolg eine Adrenalinlösung von 1 : 50000.

Curare.

Seine Wirkung bezüglich Gefäfserweiterung (Erschlaffung) ist geringer als die des Atropins. (S. Fig. 44.) Auf den Antagonismus

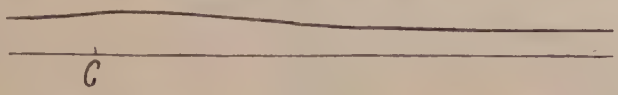


Fig. 44. Subcl. 6 h p. m. 6,2 g Sp. *C* = Curare 1 : 2000.

dieser Gifte mit Adrenalin werde ich bei der Besprechung des Angriffspunktes des Adrenalins zurückkommen.

Cocain.

Auch für dies Alkaloid ist eine gefäfserweiternde Wirkung nachzuweisen. Cocainum hydrochloricum 1 : 100 wirkt in etwa gleichem Grade erschlaffend wie Atropin 1 : 1000. Cocain 1 : 1000 erschlafft den Gefäfsstreifen nicht merklich. Brodie und Dixon berichten, dafs bei den erwähnten Durchströmungsversuchen erst eine 1 bzw. 5 proz. Cocainlösung erweiternd auf die Gefäfse wirkt. Ergebnisse von Versuchen mit Cocainadrenalinlösungen, die auch praktisch-medizinisches Interesse haben, werden gelegentlich an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Leitungswasser.

In Quellwasser (aus der städtischen Wasserleitung) wird die Empfindlichkeit der Präparate für Reizungen rasch geschädigt und aufgehoben. Hierbei erlischt die für Adrenalin früher als die für elektrische Reize. (Fig. 45.)

Kaliumchlorid.

Die glatte Muskulatur ist für die Giftwirkung des Kaliumchlorids weniger empfindlich als die quergestreifte. Zum Beispiel sind 48—72 Stunden in 0,5‰ KCl Lösung gehaltene Präparate selbst noch durch Adrenalin erregbar. In einem Fall war die Erregbarkeit des Präparates auch nach fünftägigem Verweilen

in 0,5 ‰ KCl für Adrenalin nicht erloschen. Bei den Nerven quergestreifter Muskeln wäre eine tödliche Vergiftung zweifellos (vgl. Overton, Pflügers Archiv 105). In einer 0,5 proz. Lösung ist nach 8 Stunden die Empfindlichkeit für Adrenalin nicht mehr vorhanden, die für elektrischen Reiz noch ganz deutlich, wobei es gelingt, eine weitere Zuckung zu superponieren. (Fig. 46.)

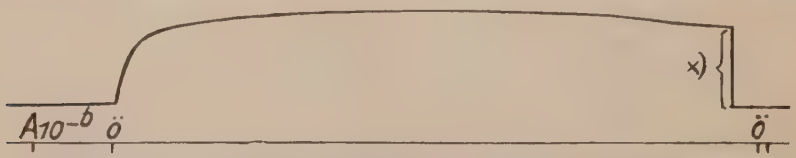


Fig. 45. Subcl. 1 h in Leitungswasser von 36°. 6,2 g Sp. Adrenalin unwirksam.
x) Absinken des Hebels bei Trommelstillstand von 1½ h. Öffnungsschläge darnach unwirksam.

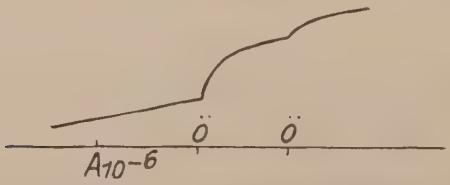


Fig. 46. Subcl. 8¼ h in 0,5 proz. Kaliumchloridlösung. 12,4 g Sp.

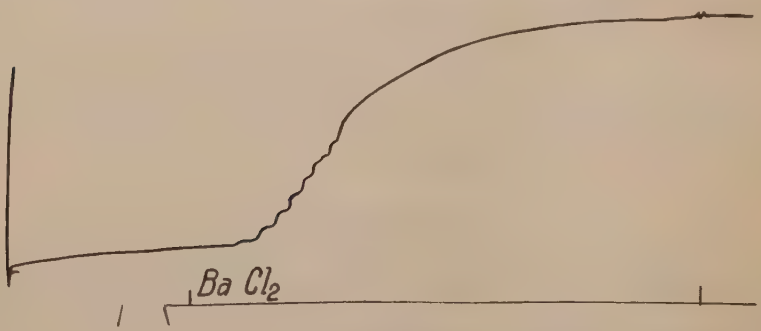


Fig. 47. Subcl. 10 h p. m. 6,2 g Sp. $BaCl_2$ = Zugabe von 0,4 $BaCl_2$ zu 20 ccm Ringerlös.

Bariumchlorid.

Um erheblichere Kontraktionen auszulösen, bedurfte es an unserem Präparat einer ziemlich hohen Konzentration, 0,5—2 %. Am Froschmagenring war eine 3—6fach niedrigere Konzentration imstande noch kräftigere Kontraktionen zu bewirken. An der Kontraktion des Gefäßstreifens ist der eigentümliche treppenförmige Anstieg der Kurve bemerkenswert.

Angriffspunkt des Adrenalins.

Nur von wenigen Autoren wurde anfänglich die Meinung vertreten, dafs das Adrenalin zentral wirke, so von Szymonowitcz und Cybulski, sowie auch von Tigerstedt. Die vorzüglich periphere Wirkung des Giftes ist jetzt aufser Frage. Fraglich ist nur, ob es an den glatten Muskelfasern oder an den Nervenendapparaten angreift. Boruttau hält in einer früheren Arbeit (Pflügers Arch. Bd. 78, 1899) die Wirkung des Nebennierenextraktes auf die Gefäfsmuskulatur für wahrscheinlich; für die andersartige Wirkung auf den Darm nimmt er an, dafs das Gift an nervösen Organen angreift, da »auf zwei anatomisch und funktionell sonst durchaus gleichartige Gewebe« eine entgegengesetzte Wirkung schwer erklärbar sei. Langlois läfst die Frage offen, Langley neigt mehr zur Annahme muskulärer Wirkung. Nach Brodie und Dixon wirkt das Adrenalin auf die Gefäfsnerven. Ihre Beweise gründen sich hauptsächlich darauf, dafs gewisse Nervengifte, Apocodein, Cocain etc. antagonistisch wirken, dafs ferner das Adrenalin an den Lungengefäfsen unwirksam sei. Über den letztern Punkt vergleiche man das über die Versuche an Lungengefäfsen Gesagte (S. 32). 24 Stunden nach Tötung des Tieres fanden Brodie und Dixon noch eine Kontraktion der (Extremitäten)-Blutgefäfse auf Bariumchlorid, auf Adrenalin aber nicht mehr. Bei geeigneter Konservierung und Methode bleibt, wie oben gezeigt, das Adrenalin wesentlich länger nach der Tötung an den Gefäfsen wirksam, nach 24 Stunden ist seine Wirksamkeit noch unvermindert.

Fig. 48. Froschmagenband. 4 g Sp. Bariumchlorid 1 : 300.

Läwen kommt auf Grund von Versuchen mit Curarin-Suprarenin zu der Ansicht, dafs die glatten Muskelfasern den Angriffspunkt des Adrenalins bilden.

Diese aus der Literatur herausgegriffenen Beispiele von Ansichten — von einer theoretischen Diskussion der Experimente mufs ich absehen und werde nur noch auf die Läwenschen Versuche etwas eingehen — ergeben, dafs über die interessante Frage die Ansichten der Autoren bis in die neueste Zeit geteilt sind. Nach den neueren literarisch-kritischen Besprechungen (Möller etc. s. S. 4) ist die Frage noch nicht definitiv beantwortet. Nach eigenen Versuchen wurden folgende Erfahrungen gewonnen:

I. Eine Anzahl Versuche mit antagonistisch wirkenden Nervinis, hauptsächlich Atropin, wurden ausgeführt, wobei sich ein deutlicher Antagonismus nachweisen läfst, was allerdings mit Vorsicht gedeutet werden mufs, so lange der Angriffspunkt

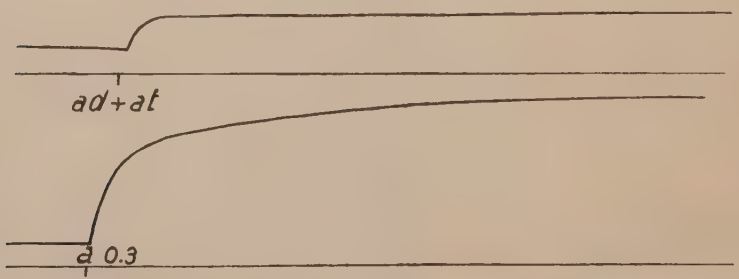


Fig. 49. Subcl. $2^1/_2$ h p. m. 6,2 g Sp. Z. ad + at = 0,3 Adrenalin und 1,5 Atropin. Adrenalin = 1 : 50 000, Atropin = 1 : 1000.

der antagonistisch wirkenden Substanz nicht genau bekannt ist. In schwächerem Grade als Atropin wirken Cocain und Curare antagonistisch.

Gegen die Läwensche Beweisführung, dafs Adrenalin ein Muskelgift sei, sind Einwände zu machen. Er folgert: »Wenn ein curarisierter Frosch noch Suprareninwirkung zeigt, so ist das ein Beweis a fortiori, dafs Suprarenin keine Nervenwirkung haben kann.« Diese Voraussetzung, dafs Suprarenin das schwächere Gift sei, ist ja gerade im Hinblick auf die auch von Läwen nachgewiesene aufserordentliche Toxizität des Adrenalins (Suprarenins) unwahrscheinlich. Tillie, den Läwen zitiert, sagt a. a. O. übrigens nur: »Man wird wohl mit Sicherheit annehmen, dafs das Curarin, wenn auch in viel schwächerem Grade doch

in derselben Weise auf die äufserste Peripherie der Gefäfsnerven wie auf diejenige der motorischen Nerven einwirkt.« Dagegen äufsert Grützner: »Lähmend (auf die glatten Muskeln nämlich) wirken Atropin, Nikotin, Cocain. Curare dagegen ist namentlich im Verhältnis zu seiner Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen quergestreifter Muskeln wirkungslos oder nahezu wirkungslos.« Eucain- und Tropacocainlösungen (1 : 1000) vermindern nach Läwens Versuchen die Suprareninwirkung, was, wenn er sich auf die antagonistische Wirkung beziehentlich Nichtwirkung des Curarins allein stützen will, einen Widerspruch bedeutet.

II. Aufser dem deutlichen Antagonismus des Atropins und anderer Alkaloide, worauf doch immerhin ein gewisser Wert zu legen ist, glaube ich noch andere Beweise für die Nervenendwirkung des Adrenalins anführen zu können. In ziemlichem Mafse wahrscheinlich ist sie schon durch die Wirksamkeit so niederer Konzentrationen, da von den beiden als Angriffspunkt in Frage kommenden Gebilden die Nerven an Masse weit hinter den Muskeln zurückstehen.

III. Die Adrenalinwirkung nimmt von Tag zu Tag ab (s. S. 16) und ist erloschen, während die Empfindlichkeit für muskuläre, elektrische Reizung noch sehr gut erhalten ist. Ein solches Verhalten ist wohl so zu verstehen, dafs, ganz in Analogie zu einer

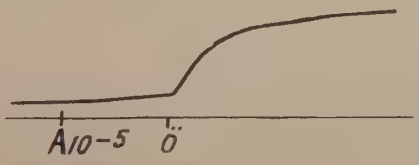


Fig. 50. Subclaviastreifen $6^1/_2$ d p. m., am 1. u. 3. Tag mit Erfolg durch Adrenalin gereizt.

Erscheinung des Absterbens beim quergestreiften Muskel, die früher absterbenden Nerven den Angriffspunkt des Adrenalins bilden. Ich verweise auf die Kurven in Fig. 17 und gebe noch eine zweite derartige Kurve wieder. Die Präparate in der Fig. 17 sind nur zu je einem Versuch benutzt; der zu dem Versuche in Fig. 50 dienende Gefäfsstreifen war am ersten und dritten

Tage nach der Schlachtung des Tieres mit Adrenalin in der gewöhnlichen Weise und mit zu erwartendem Erfolg (Zuckungshöhe am 1. Tag 19 mm, am 3. Tag 4 mm) gereizt worden. In Ringerlösung, bei niederer Temperatur bewahrt, ist der nämliche Streifen am sechsten Tage elektrisch gut, durch Adrenalin nicht reizbar.

IV. Im Sinne einer Nervenwirkung ist es auch zu deuten, dafs Adrenalin nur innerhalb eines gewissen Temperaturbereiches wirksam ist. Für einen anderen sympathischen Nerven, den Accelerans cordis, hat Baxt (zitiert noch v. Frey, Sitzungsber. der Physikal.-Medizin. Ges. Würzburg 1905) eine ähnliche Abhängigkeit von der Temperatur nachgewiesen.

V. Die Kaliumchloridvergiftung beginnt nach den Untersuchungen Overtons früher an den Nerven als an den Muskeln der quergestreiften Muskulatur. Ein mit KCl vergifteter Gefäfsstreifen wird für Adrenalin früher unempfindlich als für elektrischen Reiz (s. S. 36).

VI. Adrenalin wirkt auf das Gefäfssystem erregend, am Darmtrakt lähmend. Wie oben gesagt, kommt dem auf bestimmte Weise gewonnenen Extrakt aus den die gesamte Nebennierensubstanz enthaltenden Tabloids eine eigentümliche Darm-(Magen)-reizende Wirkung zu. Man mufste nun umgekehrt erwarten, dafs dieses Extrakt, wenn es einen konträr wirkenden Stoff zu dem aus dem gleichen Organ gewonnenen Nervengift Adrenalin enthielt, nicht erregend, sondern lähmend auf die Gefäfse einwirkt, was sich auch bestätigte (s. S. 22). Auch hierin darf man einen gewissen Beweis für die Nervenendwirkung erblicken.

VII. Es kann noch als Beweis gelten, dafs an älteren Präparaten Atropin gleich Adrenalin unwirksam wird.

VIII. Ein neuerdings von Magnus angegebener Beweis für die Nervenwirkung erscheint mir sehr erwähnenswert und einleuchtend. Die Sistierung der spontanen Darmkontraktionen am ausgeschnittenen, überlebenden Präparat erfolgt nach Trennung der den Auerbachschen Nervenplexus enthaltenden Darmschicht, welche Methode eben Magnus eingeführt hat. Der Schlufs, dafs das gleichfalls die Kontraktionen aufhebende Adrenalin an

diesem Nervenplexus angreift, liegt sehr nahe. Wenn nun auch noch die restierende Schicht mit Adrenalin (Suprarenin) vergiftet wird, so bleibt sie doch muskulär (z. B. mechanisch) gut reizbar.

Neben den bisher vorgebrachten Fragen habe ich auch noch einige andere, für die Methode interessierende untersucht. Eine Anzahl Untersuchungen wurden ausgeführt: I. über das Verhalten der Präparate in isotonischer, bzw. hypotonischer Ringerlösung, sowie II. über die Frage der Sauerstoffzufuhr.

I.

Verglichen wurde das Verhalten der Präparate in drei Ringerlösungen von nachstehender Zusammensetzung:

a)	b)	c)
9‰ NaCl	8,5‰ NaCl	6,5‰ NaCl
0,2‰ KCl	0,2‰ KCl	0,2‰ KCl
0,2‰ $CaCl_2$	0,2‰ $CaCl_2$	0,2‰ $CaCl_2$

Zur Reizung wurden Zwillingspräparate verwendet und sowohl elektrisch als chemisch (Adrenalin) gereizt. Es ergeben sich hierbei an frischen Präparaten in den Reizeffekten keine wesentlichen Unterschiede. Dagegen fand ich in drei Versuchen, dafs in hypotonischer(!) Ringerlösung, 6,5 NaCl‰, längere Zeit bewahrte Präparate für elektrischen Reiz als auch für Adrenalinreizung etwas besser und länger als in isotonischer empfindlich blieben.

II.

Der Sauerstoff wurde aus einem Gasometer entnommen und vom Boden des Versuchsgläschens aus durch die Ringerlösung hindurchgeleitet. Bei den Präparaten, die Sauerstoffzufuhr erhielten, hätte man einen flotteren Ablauf der Zuckungskurve und vielleicht eine kräftigere Kontraktion voraussetzen können. Indes ergab eine grofse Versuchsreihe von elektrischen Reizungen an Zwillingspräparaten in dieser Beziehung keinen deutlichen Unterschied zugunsten der Sauerstoffzufuhr. Jedoch bei länger im Gang erhaltenen Versuchen, besonders bei höherer (Körper)-Temperatur und mehreren Reizungen am gleichen Präparat, zeigte

sich, dafs das mit Sauerstoff gespeiste etwas länger und besser elektrisch erregbar bleibt. (Fig. 51, 52.)

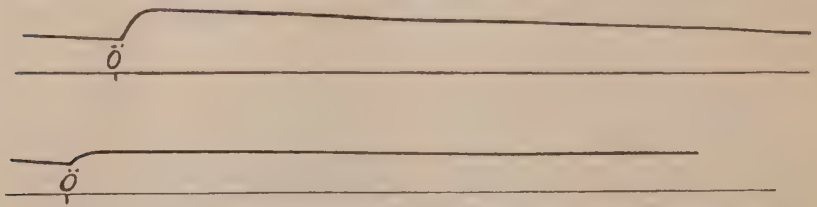


Fig. 51. Subcl. 11 h in Ringerlösung von 37°. Z. 51,4 g Sp. Oberes Präparat erhielt ständige O_2-Zufuhr, unteres gar keine. 5 elektr. Reizung.

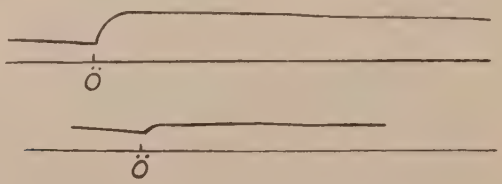


Fig. 52. Dieselben Gefäfsstreifen wie in Fig. 51. 12 h in Ringer von 37°. 6. Reizung.

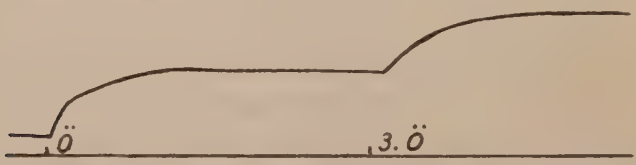


Fig 53. Subcl. 51,4 g Sp. $5^1/_2$ h in Ringer von 37°. Sauerstoffzufuhr. Zuckung auf Öffnungsschlag mit Suppersition einer 2. Zuckung. 3. Ö = 3 Öffnungsschläge hintereinander.

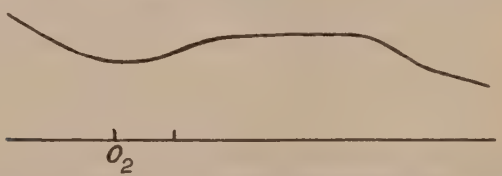


Fig. 54. Subcl. $8^1/_2$ h p. m. 51,4 g Sp. Bei der ersten Marke wird die Sauerstoffzufuhr begonnen, bei der zweiten abgestellt. 1 Minute = 2 mm.

Der Ablauf der Zuckung auf Öffnungsschlag ist bei frischen Zwillingspräparaten zeitlich annähernd gleich. Offenbar verhindert die tonisierende Wirkung des Sauerstoffs das etwa zu erwartende raschere Absinken der Kurve. Die Tonussteigerung durch den Sauerstoff wurde in einer Reihe von Versuchen beobachtet. Vgl. die Kurve in Fig. 54. Auch Mac William hat gefunden, dafs der Sauerstoff auf die ausgeschnittenen Gefäfse kontrahierend wirkt.

Eine Reizung von Zwillingspräparaten mit hoher Adrenalinkonzentration bei hoher Spannung, wobei die Reizlösung im Gläschen verbleibt, ergibt konstant eine gröfsere Kurvenhöhe für das Präparat mit Sauerstoffzufuhr. (Fig. 55, 56).

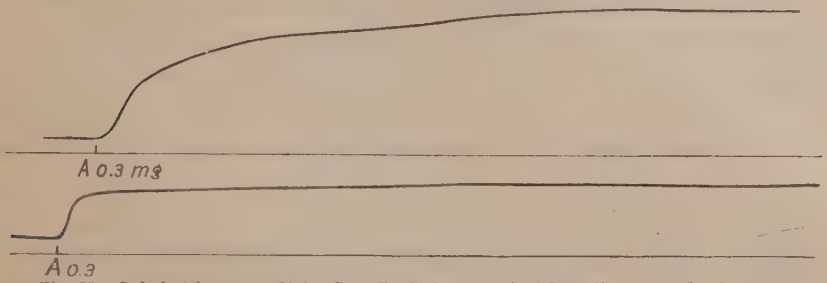


Fig. 55. Subcl. 8 h p. m. 51,4 g Sp. Z. Reizung mit Adrenalin $2 \cdot 10^{-5}$. Oberes Präparat erhält ständige Sauerstoffzufuhr.

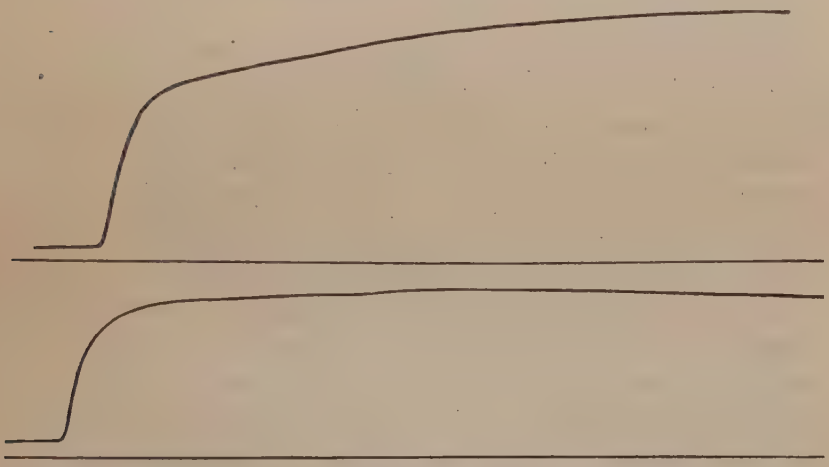


Fig. 56. Subcl. 10 h p. m. 14,2 g Sp. Z. Reizung mit 1 : 1000 verdünntem Nebennierenpreſssaft. Oberes Präparat erhält ständige Sauerstoffzufuhr.

Bei Reizungen mit geringen Adrenalindosen und -konzentrationen wurde ein Unterschied zugunsten der Sauerstoffzufuhr nicht konstant beobachtet.

Entfernt man die nicht mit Sauerstoff durchleitete Ringerösung aus dem Versuchsgläschen und gibt mit Luft stark durchgeschüttelte Ringerlösung (30°) hinzu, so zieht sich das Präparat, wie in der Kurve in Fig. 57 zum Ausdruck

kommt, für kurze Zeit zusammen. Bei Zugabe einer nicht mit Luft durchgeschüttelten Ringerlösung von 30° wird eine derartige Kontraktion nicht beobachtet. Man mufs daran denken, dafs diese Erscheinung durch den Luftsauerstoff verursacht wird.

Wird einem mit Adrenalin gereizten Präparate (hohe Spannung) dauernd Sauerstoff zugeführt, so gelangt die Kontraktionskurve, wenn die Reizlösung alsbald nach der Reizung

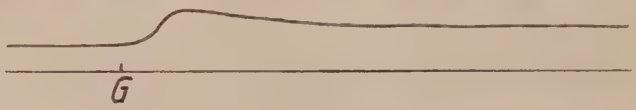


Fig. 57. Subcl. 50 h p. m. 6,2 g Sp. G = Zugabe der mit Luft durchschüttelten Ringerlösung.

entfernt wird, nicht sehr viel, aber doch deutlich rascher zur Abszisse, was mit der rascheren Zerstörung des Adrenalins zusammenhängen wird.

Offenbar haben die Gefäfspräparate kein grofses Sauerstoffbedürfnis; nach Versuchen von Magnus erstickten ausgeschnittene, überlebende Darmstücke von Warmblütern in körperwarmer Ringerlösung ohne Sauerstoffzufuhr nach zwei Stunden. Bei Sauerstoffzufuhr wurden sie sieben Stunden reaktionsfähig erhalten. Unter beiden Bedingungen reagieren die Gefäfsstreifen die doppelte Zeit und länger auf den elektrischen Reiz.

Nach diesen Erfahrungen wurde in dem letzten Teil der Versuche der Sauerstoff meistens nicht ständig, sondern nur zeitweise, entweder für einige Minuten im langsamen Strom — 30 bis 60 Bläschen pro Minute — oder in einem kurzen, kräftigen Aufwallen während der Dehnung durch die Ringerlösung im Versuchszylinder geleitet. Wurde ein Präparat zu mehreren Reizungen benutzt, so wurde die Sauerstoffzuleitung von Zeit zu Zeit wiederholt. So war einerseits die Erhaltung der wenig sauerstoffbedürftigen Präparate genügend garantiert, anderseits wurde einer störenden tonischen Wirkung des Sauerstoffs vorgebeugt.

III. Bemerkung über die »Totenstarre« und den »Tonus« der glatten Muskulatur.

Nach Beobachtungen von Kühne, zitiert nach Meirowski, speziell nach Untersuchungen des letzteren, soll die Totenstarre

der glatten Muskulatur zehn Minuten bis längstens sieben Stunden nach dem Tode eintreten. Hiernach hätte man in den nach unserer Versuchsanordnung gemachten Versuchen gewisse Störungen oder Unterschiede finden müssen; dies war aber niemals der Fall. Das was Meirowski als Totenstarre bezeichnet, ist meines Dafürhaltens eine durch die Reizung bei der Präparation, die Abkühlung und die Wirkung des Luftsauerstoffs hinlänglich erklärte Zusammenziehung des Präparates, ein verstärkter

Tonus.

Diese hervorstechende Eigenschaft der glatten Muskulatur ist allerdings leicht eine Quelle für Störungen der Versuche. Die Beseitigung des Verkürzungszustandes erwies sich als durchaus notwendig. Eine Anzahl Versuche mit Atropin und Kohlensäure führten nicht zu dem gewünschten Resultat. Die Giftwirkung hätte, auch selbst bei genügender Tonusbeseitigung, an sich die Versuche beeinträchtigt. Grützner schlägt hierfür vor: . . . . . »dafs man diesen Tonus durch verschiedene Mittel herabsetzen kann, habe ich schon erwähnt. Erhöhung der Temperatur wirkt vielfach in diesem Sinn. Desgleichen verschiedene Gifte (Morphin nach Morgen, Atropin nach Schulz, Cocain nach Bottazzi), schliefslich am einfachsten wohl Ruhe. Das längere Liegenlassen des Präparates oder der Organe, aus welchen man das Präparat herstellt (im Kühlen, natürlich vor Schädlichkeiten wie Vertrocknung usw. geschützt) wirkt wohl am sichersten und einfachsten.« Abgesehen von der Fraglichkeit des Erfolges bei unserem Präparat — unter dem Einflufs der Abkühlung kontrahiert es sich ja zunächst noch mehr — würde man nach dem Vorschlag von Grützner nicht zur Untersuchung genügend frischer Präparate gelangen. Für Untersuchungen von Nervengiften wäre das ein besonderer Nachteil, da man zunächst nicht weifs, wie lang diese rascher absterbenden Organe, speziell beim Warmblüter, funktionstüchtig bleiben.

Die eingangs erwähnte Dehnung erscheint also am zweckmäfsigsten. Sie beseitigt den Tonus in kurzer Zeit und läfst auch beim Absterben des Präparates keine Verkürzung aufkommen, wie die Kurven in Fig. 45 und Fig. 58 dartun. Der

Tonus des herausgeschnittenen Präparates ist unter sonst gleichen Umständen von erheblich verschiedener Stärke. Wurde nämlich, wie in einem Teil früherer Versuche, mit einer geringeren Belastung, 50 g, gedehnt, so reagierten eine Anzahl Präparate auf Adrenalinreizung mit kräftigen Kontraktionen, eine Anzahl sehr

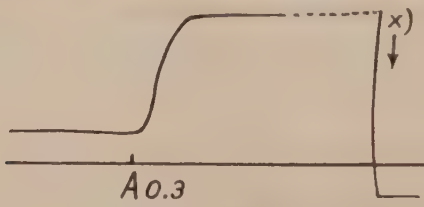


Fig. 58. Karotis, 7 h p. m. *) Trommelstillstand. Absinken des Schreibhebels in 18 h. (Tod des Präparates.)

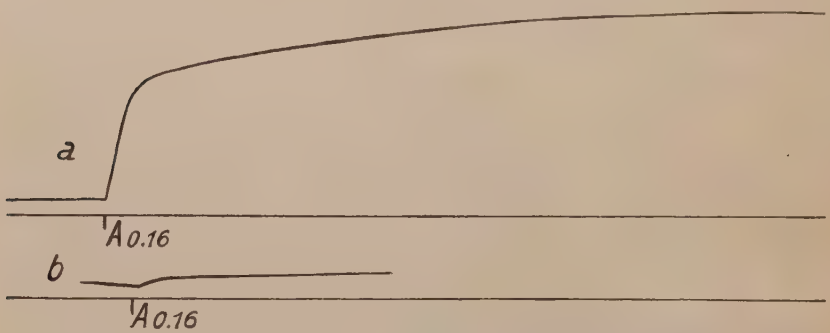


Fig. 59. Subcl. 8 h p. m. ♂. Adrenalin (0,16 mg) 1 : 40 000. Präparat der Kurve a vorher »gedehnt«, das der Kurve b nicht gedehnt.

wenig oder gar nicht. Als die Dehnungsbelastung 85 g betrug, kam ein Versagen am frischen Präparat nicht mehr vor.

Der auffällige Unterschied in den Kurven der Zwillingspräparate in Fig. 59 ist auf die Dauerverkürzung (Tonus), bzw. deren Beseitigung zu beziehen.

Zusammenfassung der wichtigsten Versuchsergebnisse.

1. Die gröfseren Gefäfse des Säugetieres bilden ein Präparat, an dem sich eine ganze Reihe Untersuchungen über glatte Muskelfasern mit Vorteil ausführen lassen, weil sie aufserordentlich lebenszäh sind, und weil die Reizungsergebnisse nicht durch spontane Kontraktionen gestört werden.

2. Die in der Wärme eintretende Erschlaffung wird bei rascher Erwärmung durch eine kurze Erregungsphase eingeleitet.
3. Durch Induktionsschläge können kräftige und langdauernde Zuckungen des Streifens bewirkt werden. Er bleibt bis zu 13 Tagen nach Entnahme des Gefäfses aus dem Tier erregbar.
4. Die Wirkung des elektrischen Reizes wird durch niedrige Temperatur nicht aufgehoben.
5. Der Sauerstoff erhöht den Tonus der Gefäfswand.
6. Adrenalin wirkt alkaloidähnlich, es wird spezifisch gebunden, es ist auswaschbar, es wird vom Gewebe zerstört.
7. Die Schwellenreizkonzentration des Adrenalins wurde zu $1 \cdot 10^{-9}$ gefunden (0,000015 mg auf 15 ccm Ringerlösung bzw. 0,00006 mg auf 1 g Gefäfs).
8. Adrenalin wirkt wahrscheinlich auf die Nervenendigungen.
9. Adrenalin wirkt bei niederer Temperatur nicht auf die Gefäfsstreifen des Warmblüters.
10. Die Suprareninwirkung läfst sich durch die vorliegende physiologische Wertbestimmung als identisch mit der des Adrenalins nachweisen.
11. Eine adrenalinähnliche Substanz findet sich im Blute.
12. Die Lungenarterien werden durch Adrenalin kontrahiert.
13. Es finden sich Hinweise auf die Anwesenheit eines dem Adrenalin konträr wirkenden Stoffes in der Nebenniere.
14. Atropin, Cocain, Curare wirken in verschiedenem Grade gefäfserweiternd und dem Adrenalin antagonistisch.

Zum Schlufs erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer und Chef, Herrn Prof. v. Frey, auch an dieser Stelle für sein stetes Interesse an dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen, der auch den beiden Assistenten des Instituts, den HH. Privatdozenten Dr. Gürber und Dr. Overton, gebührt.

Literaturverzeichnis.

* = die betreffende Arbeit lag im Referat vor.

Battelli, Compt. rend. Soc. de Biol. Paris 1902.

Biedermann, Pflügers Archiv 1904, Bd. 102.

Boruttau, Pflügers Archiv 1899, Bd. 78.

— Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen Bd. 2, 1. Hälfte.

*Bottazzi, Azione dell'adrenal. sul tessuto. Acad. medica Genova 1903, XVIII, 2.

Brodie u. Dixon, Journ. of Physiol. 1904, XXX, 5, 6.

Ellenberger, Vergleichende Anatomie der Haustiere.

Elliot, Journ. of Physiol. 1904, XXXI.

Embden u. v. Fürth, Zentralbl. f. Physiol. 1904, Bd. 18, 2.

Ehrmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 53, 1 u. 2.

v. Frey, Sitzungsber. d. Physik.-med. Gesellsch. Würzburg 1905.

v. Fürth, Biochem. Zentralblatt 1903, Bd. 2, 1.

Goldschmitt, Materialien zu einer Monographie über die Nebennieren. Inaug.-Diss. Halle 1904.

Grützner, Die glatte Muskulatur in »Ergebnisse der gesamten Physiologie« 1904, Bd. 2.

Gürber, Zur Kenntnis der wirksamen Substanz der Nebenniere. Zentralbl. f. Physiol. 1898.

Kurdinowski, Zentralbl. f. Physiol. 1904, Heft 1.

Langley, Journ. of Physiol. 1902.

Langlois, Les capsules surrénales. Paris 1904.

Läwen, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1904, Bd. 51, 4—6.

Mac William, Proceedings Royal Society 1902.

Magnus, Pflügers Archiv 1904, Bd. 102 und 1905, Bd. 108.

Metzger, Zur Kenntnis der wirksamen Substanzen der Nebennieren. Inaug.-Diss. Würzburg 1897.

Meirowski, Pflügers Archiv 1899, Bd. 78.

Morgen, Reizbarkeit u. Starre der glatten Muskeln. Inaug.-Diss. Halle 1888.

Nägeli, Oligo-dynamische Erscheinungen.

Oliver u. Schäfer, Journ. of Physiol. 1894, 1895.

Overton, Pflügers Archiv 1905, Bd. 105.

Pfeffer, Untersuchungen aus dem Botanischen Institut Tübingen.

Schmiedeberg, Grundrifs der Pharmakologie 1902.

Schulz, Engelmanns Archiv 1903, Suppl.

Straub, Arch. di Fisiol. 1903, Bd. 1, H. 1.

Swale Vincent, Die Natur des Suprarenalkörpers des Aales. Journ. of Physiol. XLVIII—XLIX.

*Tigerstedt, Skand. Archiv f. Physiol.

Tillie, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. 1890, Bd. 47.

Weifs u. Harris, Pflügers Archiv 1904.

Lebenslauf.

Ich, Oskar Meyer, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 8. März 1880 zu Würzburg als Sohn des Kaufmanns S. Meyer. Nach Besuch des Neuen Gymnasiums in Würzburg erhielt ich im Juli 1900 das Reifezeugnis. Im Herbst 1900 bezog ich die Universität Würzburg, woselbst ich im Sommer 1902 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1903/04 studierte ich in Berlin und kehrte dann nach Würzburg zurück.

Die ärztliche Staatsprüfung begann ich am 10. Mai 1905 und beendete sie am 22. Nov. 1905. Vorstehende Dissertation verfaſste ich unter Leitung des Herrn Prof. v. Frey.